ARCHIVES ROUMAINES
DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE
ET DE MICROBIOLOGIE

TOME V *N° 4* *DÉCEMBRE 1932*

MÉMOIRES ORIGINAUX

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES PARALYSIES DIPHTÉRIQUES (AVEC UN CAS ANATOMO-CLINIQUE) AGGRAVATION DE CES PARALYSIES PAR LA MALADIE SÉRIQUE

par

A. STROÉ, STATE DRAGANESCO et ST. CHISER

(Service de Maladies contagieuses de l'Hôpital des Enfants. Directeur A. Stroé)

Les manifestations nerveuses qui apparaissent au cours de la diphtérie sont connues depuis longtemps. Elles sont étroitement liées à l'action nocive de la toxine du bacille de Loeffler. On connaît les discussions qui surgissent pour d'autres maladies infectieuses, autour de ces troubles nerveux, comme la rougeole, la grippe, la varicelle, la vaccine, etc. Les manifestations post-diphtériques sont attribuées à l'éotoxine du bacille. Les troubles les plus fréquemment rencontrés sont les paralysies périphériques ; mais on a pu observer parfois des troubles traduisant des lésions du système nerveux central.

Nous avons eu l'occasion d'étudier du point de vue anatomo-

clinique un cas de polynévrite post-diphtérique généralisée, où le tableau histo-pathologique se présentait comme un processus inflammatoire, caractérisé par une infiltration lymphocytaire interstitielle des nerfs périphériques. Cette constatation, ainsi que l'action parfois aggravante du sérum anti-diphtérique dans des cas particuliers, nous ont donné l'occasion de présenter nos observations sur ces deux faits.

Voici nos observations :

I^re^ OBSERVATION

Nic. D..., âgé de treize ans, petit berger, entre dans le service des maladies contagieuses de l'Hôpital des Enfants, le 27 septembre 1932, pour des troubles moteurs des extrémités, des paresthésies dans les jambes et des troubles phonétiques.

Rien de particulier dans les antécédents personnels.

Début de l'affection actuelle. — Le 20 août 1932, l'enfant entra dans un hôpital de province pour une angine diphtérique. Le petit malade reçut en injections sous-cutanées du sérum antidiphtérique, probablement en quantité insuffisante, car, quelques jours après avoir quitté l'hôpital, il avait observé que sa voix était nasillarde. Peu après, les liquides lui refluaient par le nez. Au début du mois d'août, il sentit des fourmillements dans les extrémités et une difficulté progressive de la démarche : il ne pouvait faire que quelques pas.

Les troubles de la démarche, ainsi que les paresthésies des membres, rétrocédèrent, lui laissant comme séquelles une incertitude de la marche et une fatigue musculaire, qui le rendait impropre pour le travail. La dysphonie persistait encore.

Examen du malade au moment de l'admission dans l'hôpital. — Le malade, plutôt maigre et pâle, présentait un état sous-fébrile (37°3 le soir). L'examen du rhinopharynx nous montra les deux amygdales légèrement augmentées et, derrière le pilier antérieur gauche, une fausse membrane autour de laquelle la muqueuse était un peu hyperémiée. A l'examen direct des frottis prélevés au niveau de cette membrane et dans les cultures sur sérum de bœuf, on constata la présence du bacille de Loeffler.

Rien de particulier du côté des organes thoraco-abdominaux, sauf le prolongement du premier bruit cardiaque.

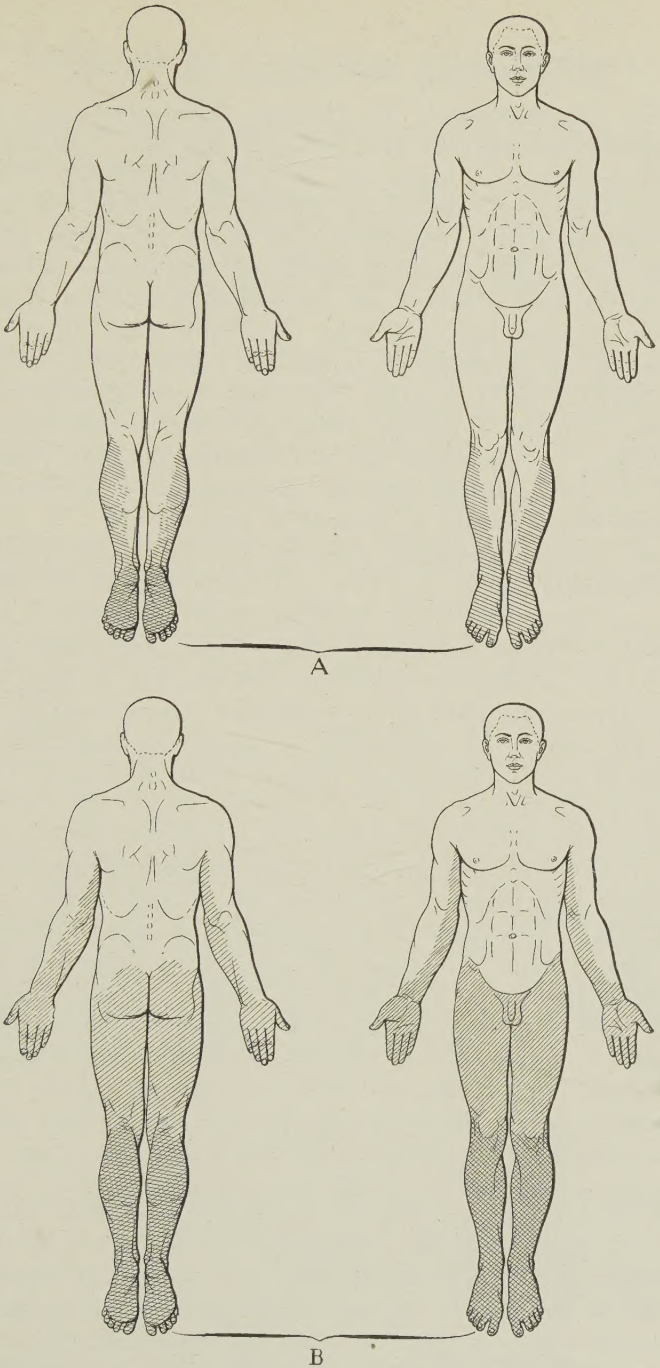


Fig. 1. — *Polynévrite diphtérique* (obs. I).

En *A*, la sensibilité superficielle avant la maladie sérique ; en *B*, le schéma nous indique la même sensibilité superficielle du même malade constatée au cours de la maladie sérique (quelques jours plus tard).

Examen neurologique. Traitement. Evolution du cas. — Les pupilles réactionnent bien à la lumière et à la distance. La voix est nasillarde. La luette est sur la ligne médiane, les mouvements du voile sont limités. La déglutition normale. Les mouvements des membres supérieurs sont d'une exécution normale, mais la force musculaire est légèrement diminuée. Des mouvements actifs sont exécutés par les membres inférieurs, mais la force musculaire est déficiente pour les deux jambes. Les épreuves de coordination montrent une certaine incoordination. Dans l'épreuve de l'index-nez, il y a une légère dissymétrie, une déviation marquée à gauche. Tous les réflexes ostéo-tendineux sont abolis. On n'obtient pas les réflexes cutanés plantaires, tandis que les réflexes cutanés abdominaux et crémastériens répondent normalement à l'excitation respective.

De son côté, la sensibilité présente des altérations manifestes. La sensibilité tactile était la plus touchée (fig. 1), le sens articulaire au niveau des orteils était également diminué.

Devant ce cas de polynévrite diphtérique généralisée, précédé d'une angine diphtérique (présence des bacilles de Loeffler sur les amygdales), on institue un traitement sérique intense (25.000 unités par jour). On administre le sérum en injections sous-cutanées et intra-musculaires, comme a fait Besredka. Le troisième jour du traitement, le 1er octobre, le malade accuse des douleurs articulaires généralisées. Les ganglions inguinaux, axillaires et cervicaux, étaient légèrement augmentés de volume et douloureux à la pression. La température monte à 39°.

Le 2 octobre, les douleurs articulaires régressent. Sur les téguments abdominaux et la racine des cuisses, on observe une éruption urticarienne. Le 3 octobre, en pleine maladie sérique, le malade présentait déjà la démarche beaucoup plus difficile; il marchait en cherchant continuellement un point d'appui. La température était à 38°, les troubles ataxo-parétiques s'étaient tellement accentués que le malade pouvait avec grande difficulté se lever debout et ne pouvait plus faire aucun pas. Pour réussir à changer la position de décubitus dorsal en position assise, il s'aidait de ses bras comme les myopathiques. Dans la station debout, le corps avait une tendance à se dérober. Les troubles ataxo-parétiques étaient visiblement plus accentués. Nous insistons sur le fait que le malade ne présentait plus de douleurs articulaires soit à la pression, soit spontanément.

L'examen de la sensibilité du sujet nous montre également une aggravation des troubles sensitifs (voir les schémas), car

ceux-ci étaient plus étendus et plus intenses, surtout en ce qui concerne la sensibilité tactile.

Les troubles de la sensibilité superficielle et profonde s'étaient aggravés, quoique à un moindre degré. On a pu remarquer aussi certaines modifications des réflexes cutanés : les réflexes cutanés abdominaux inférieurs étaient diminués, le réflexe crémastérien droit impossible à obtenir.

Le 30 octobre, nous constatons une amélioration de la motilité et de la sensibilité : vers le soir, nouvelle poussée urticarienne, accompagnée d'une nouvelle aggravation des troubles sensitifs et moteurs. Les jours suivants, on observe une régression progressive des troubles nerveux. On continua la sérothérapie jusqu'à un taux global de 300.000 unités. Dix jours après le commencement de la sérothérapie, on institue un traitement par la strychnine à doses croissantes. L'amélioration des troubles mentionnés continue jusqu'au départ du malade.

Au moment où l'enfant quitte le service, il présente quelques troubles moteurs et sensitifs : ceux-ci sont discrets et à peine perceptibles.

En résumé, il s'agit d'un enfant chez qui, après une angine diphtérique insuffisamment traitée, s'installe une polynévrite à marche progressive. Deux mois après l'angine, la polynévrite était à peu près stationnaire. Il est intéressant à remarquer qu'à cette date même, on a pu constater la persistance des bacilles de Loeffler dans la gorge. On a soumis ce malade à un traitement par du sérum anti-diphtérique. Au cours de ce traitement, on a observé une maladie sérique discrète et relativement précoce, et une aggravation concomitante des troubles polynévritiques, phénomènes qui se sont amendés ultérieurement, jusqu'à la guérison à peu près complète du petit malade.

II^e^ OBSERVATION

L'enfant Ed. Fl..., âgée de quatre ans, est amenée dans notre service des maladies contagieuses le 12 octobre, avec une impotence fonctionnelle des membres inférieurs, un affaiblissement de la force des membres supérieurs, des troubles phonétiques et des troubles de la déglutition.

Antécédents hérédo-collatéraux : sans importance.

Comme *antécédents personnels,* notons qu'elle a été vaccinée contre la variole. Pas de vaccination B. C. G.

Historique de l'affection actuelle. — Au début de septembre 1932, l'enfant a contracté une angine diphtérique. Un médecin consulté lui a pratiqué une injection de sérum antidiphtérique. La peine et la gêne de déglutition ont cédé rapidement. Une semaine après, la mère remarque que les liquides refluaient par le nez. Peu de temps après, il apparaît des troubles de la phonation, qui s'accentuent progressivement, la façon d'articuler les mots devenant à peu près inintelligible. Parallèlement à ces troubles, on s'est aperçu que la malade se fatiguait rapidement, étant forcée de prendre fréquemment un appui. Le 3 octobre, la petite malade est même tombée plusieurs fois pendant la marche et, le jour suivant, elle ne pouvait plus marcher. Une semaine plus tard apparaissent des douleurs dans les membres supérieurs; les mouvements étaient exécutés avec difficulté.

Etat de la malade au moment de son admission dans l'hôpital. — L'enfant est malingre avec les téguments et les muqueuses un peu pâles. Pas de fièvre.

A l'examen objectif, on ne constate rien du côté des organes thoraciques; le foie dépasse le rebord costal de deux travers de doigt et est un peu douloureux.

Examen neurologique. Traitement. Evolution de la maladie. — *Nerfs craniens.* — Les pupilles sont égales et les réactions à la lumière et à la distance sont normales. L'excursion en dehors des globes oculaires est limitée, surtout à gauche. On remarque une légère ptose bilatérale des paupières et, consécutivement, une diminution de la fente palpébrale. La mère nous affirme que cet abaissement des paupières s'est installé peu de temps après l'angine diphtérique. Les mouvements de la mimique gardent leur jeu normal; mais la petite malade n'a pas la force de souffler. La sensibilité cutanée à la figure est conservée. Le réflexe cornéo-conjonctival, normal. La déglutition est difficile. Les liquides refluent par le nez. Le voile du palais est immobile. Le réflexe pharyngien est aboli; dysphonie accentuée avec la parole presque inintelligible.

Le pouls est à 80 par minute. La motilité activant des extrémités supérieures est conservée, mais il existe une diminution de la force segmentaire, surtout du côté gauche. On observe une réduction marquée des mouvements de flexion et d'extension des membres inférieurs. La malade peut élever les deux

membres au-dessus du plan du lit, mais elle ne peut pas les y maintenir. La station debout est impossible. On ne constate pas de phénomènes cérébelleux.

Sensibilité. — Pas de troubles subjectifs. La malade se plaint de douleurs à la pression des masses musculaires et des troncs nerveux. Quant aux troubles objectifs, quoiqu'il est difficile de les analyser chez une enfant à cet âge, nous avons tout de même remarqué que la sensibilité superficielle est diminuée au niveau des extrémités, tandis qu'au niveau du tronc elle est conservée.

Les réflexes ostéo-tendineux sont abolis ; les réflexes cutanés plantaires et abdominaux sont conservés. Pas de troubles sphinctériens.

Marche de la maladie. — Dès le premier jour de l'admission à l'hôpital, le diagnostic de polynévrite généralisée à tendance progressive étant porté, nous avons commencé la sérothérapie.

Vu que la malade avait reçu, un mois auparavant, du sérum, nous avons procédé à la désensibilisation par le procédé Besredka. Nous avons injecté, sous la peau, 1 centimètre cube de sérum anti-diphtérique; une heure après fit son apparition, sur les téguments de la malade, une éruption urticarienne papuleuse en même temps qu'un état d'agitation. Nous avons été obligés de faire usage de l'huile camphrée, de l'adrénaline intra-musculaire et du chlorure de calcium *per os,* et de ne plus continuer le traitement par les injections de sérum. Le lendemain, on essaie de nouveau d'injecter du sérum après désensibilisation, la dose maxima à la troisième piqûre étant de 5 centimètres cubes. On ne signale plus aucun accident. Vers le soir, six heures après la dernière piqûre, il apparaît de nouveau une éruption urticarienne sur le thorax, l'abdomen et la racine des membres inférieurs. La température monte à 38°3. Nous avons interprété ces phénomènes comme accidents sériques précoces et, en accord avec la conception de tous les auteurs, nous n'y avons pas vu d'objection pour interrompre la sérothérapie. Le jour suivant, procédant toujours par des doses progressives, on inocule sous la peau une quantité de 20 centimètres cubes. L'éruption urticarienne persistait avec des variations d'intensité. Le soir de cette journée (14 octobre), cinq heures après la dernière piqûre, l'enfant fait brusquement un accès d'œdème pulmonaire aigu. On institue le traitement de rigueur et, après dix minutes, l'état de la malade s'était beaucoup amélioré.

Le jour suivant, on ne fait plus d'injections de sérum et on administre à l'enfant des tonicardiaques et des injections de

strychnine. L'état général s'était légèrement amélioré. La déglutition était devenue encore plus difficile; la malade ne pouvait plus avaler le bol alimentaire, elle le rejetait. Les aliments liquides refluaient par le nez. En même temps, les troubles moteurs, du côté des membres inférieurs, s'étaient tellement accentués qu'il ne lui était plus possible d'exécuter aucun mouvement. La parésie des membres supérieurs s'était également accentuée. Les réflexes cutanés abdominaux inférieurs et les réflexes plantaires étaient faibles. La ptose des paupières était encore plus manifeste, la parole inintelligible. Pendant la nuit, l'enfant avait perdu l'urine et les matières fécales. Vers le soir, l'état général était meilleur, la température oscillait autour de 37°; le pouls à 90 par minute, régulier, faible. Il persistait encore quelques rares placards urticariens. On continua l'administration de calcium, des tonicardiaques, de l'adrénaline. Une heure plus tard, la malade succomba.

Dans ce cas, il s'agit également d'une polynévrite diphtérique consécutive à une angine insuffisamment traitée par le sérum. Pendant le traitement sérique, il apparut une maladie sérique précoce avec aggravation frappante des troubles nerveux, qui ont amené la mort subite.

Nous avons pu pratiquer l'autopsie dans ce cas. Nous donnons le protocole.

Examen nécropsique. — Les poumons sont libres dans la cavité pleurale et ils ont la consistance normale. A la section, il s'écoule une sérosité sanguinolente, aérée. Les ganglions trachéo-bronchiques sont normaux. Dans la cavité péricardique, quelques centimètres cubes de liquide séreux. Le cœur est de volume et de consistance normale. A la section, le myocarde apparaît de couleur et de consistance également normales. Dans les cavités ventriculaires se trouvent des coagulums blancs non adhérents. L'endocarde n'est pas modifié. Le foie, légèrement augmenté de volume, est congestionné. Les reins, la rate et les capsules surrénales ne présentent rien de particulier. Cerveau : œdème au niveau des méninges, des lobes frontaux. Hypérémie sur la surface de section, au niveau des noyaux centraux.

Examen microscopique : Nous avons prélevé le névraxe et des nerfs périphériques. Nous avons fait des coupes du cerveau, de la moelle et d'un nerf sciatique.

Voici nos constatations : Dans le nerf sciatique examiné, il y avait un processus de névrite interstitielle des plus manifestes. Nous avons prélevé des fragments au niveau du tiers moyen. Nous avons fait des coupes seulement sur des fragments passés dans l'alcool, de sorte que c'est surtout la réaction inflammatoire que nous avons étudiée.

Comme nous le montre la figure 2, les fascicules nerveux sont

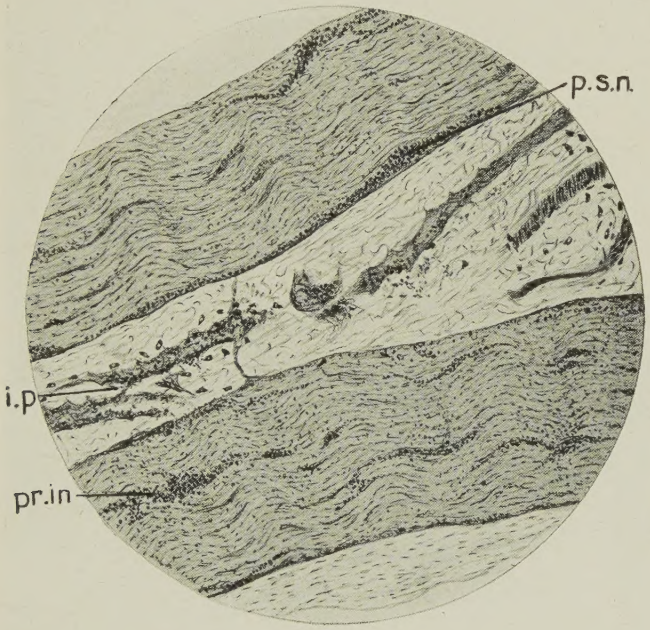


Fig. 2. — *Coupe au niveau du sciatique.*
On y voit un processus inflammatoire lymphocytaire, interstitiel (*pr. in.*) et sous-névrilémateux (*pr. s. n.*). Dans le tissu conjonctif inter-fasciculaire, une légère agglomération de lymphocytes et de nombreux mastocytes autour des veinules (*i. p.*).

le siège de processus infiltratifs variés. Il s'agit d'une névrite interstitielle, intra-fasciculaire. Des amas lymphocytaires se voient tout d'abord immédiatement au-dessous du névrilème. En plein fascicule nerveux, dissociant et comprimant les fibres nerveuses, des agglomérations lymphocytaires se disposent sur tout le long de certains vaisseaux pré-capillaires, comme on le voit sur notre microphotographie (fig. 3). Sur cette même coupe, on

remarque que le processus d'infiltration, tout en diminuant d'intensité, persiste sur une large étendue, loin du foyer principal. Quelquefois, ce processus interstitiel se réduit à une discrète accumulation de lymphocytes entre les fibres nerveuses, dont les noyaux de Schwann sont tuméfiés (fig. 4). Il faut remarquer,

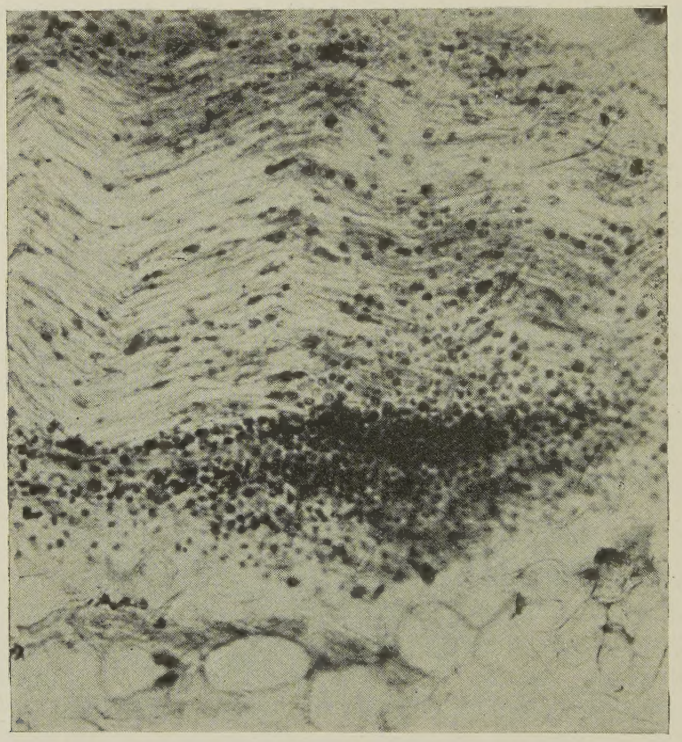


FIG. 3. — *Microphotographie montrant un processus infiltratif considérable au niveau du sciatique, en étroite relation avec un petit vaisseau, dont on peut suivre le trajet en dedans du périnéurium.*

Cette infiltration lymphocytaire se continue aussi dans l'épaisseur du fascicule nerveux, dissociant les fibres (infiltration dissociante).

d'ailleurs, qu'on trouve comme un phénomène constant la prolifération des cellules de Schwann, avec hyperplasie du noyau et du corps protoplasmique et une espèce de transformation amoeboïde, rappelant les métamorphoses gliales des centres nerveux. Quelques foyers seulement sont constitués presque exclusivement par de tels éléments. Dans le tissu conjonctif inter-fasci-

culaire, nous trouvons également des infiltrations lymphocytaires, mais plus discrètes, et des éléments mastocytaires assez abondants.

Névraxe. — Rien de particulier au niveau du cerveau et même du tronc cérébral. Au niveau de la moelle, on trouve cependant

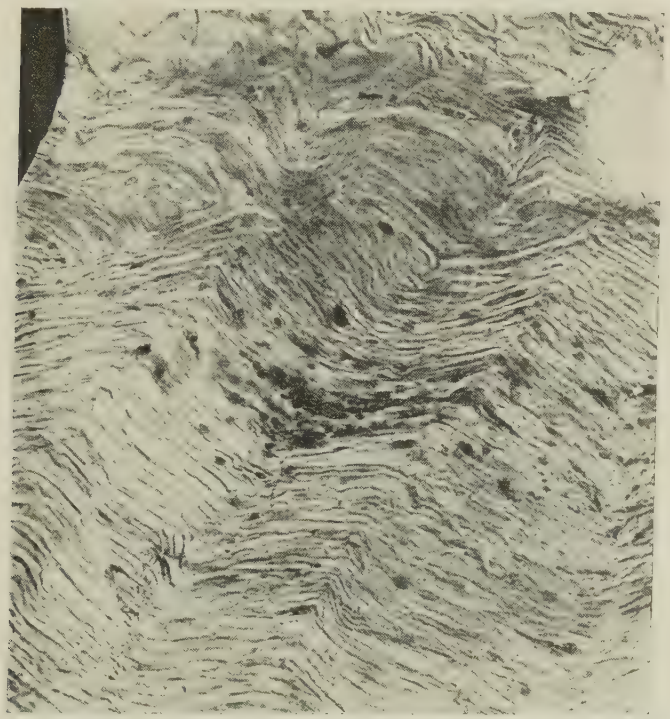


Fig. 4. — *Discrète accumulation de cellules d'infiltration en plein fascicule nerveux.*
Tuméfaction des cellules de Schwann.

une infiltration lymphocytaire manifeste de la pie-mère, surtout dans le segment cervical, prédominant dans le sillon commissural antérieur (fig. 5) et autour de la racine postérieure. Dans la région lombaire, très discrète infiltration (à peine quelques lymphocytes). Nous n'avons pas trouvé d'altérations parenchymateuses de la moelle, sauf une légère prolifération des cellules satellites périneuronales (fig. 6). Notons aussi la distension de l'espace périneuronal. Les cellules radiculaires antérieures de

la moelle cervicale et lombaire ne présentaient pas le tableau de la réaction à distance, ce qui tient probablement au fait que les altérations des fibres nerveuses n'ont pas abouti à la dégénérescence wallérienne.

Par conséquent, au point de vue histo-pathologique, il y a, dans ce cas de polynévrite diphtérique, un processus de névrite interstitielle, infiltrative, avec un léger mais manifeste processus

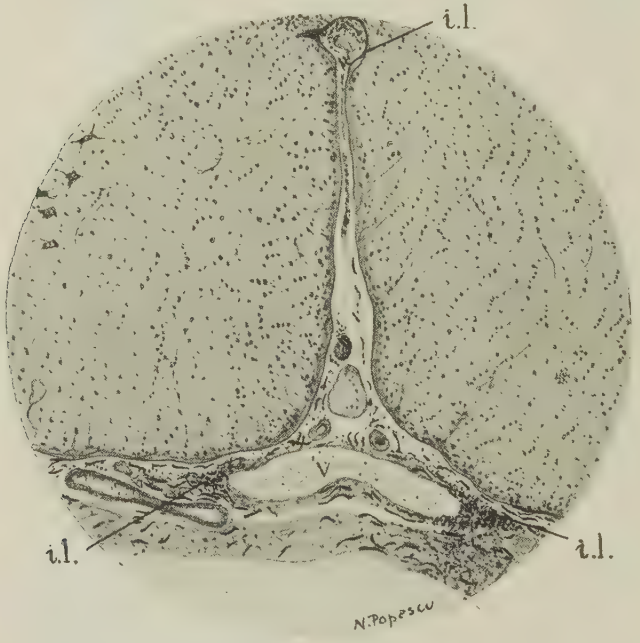


FIG. 5. — *Moelle cervicale inférieure.*
Infiltration lymphocytaire autour de la veine spinale antérieure *(i. l.)* et à la partie profonde du sillon commissural.

inflammatoire des leptoméninges. D'après les travaux classiques, on admet que les lésions de la polynévrite diphtérique présentent un caractère dégénératif. Ces altérations parenchymateuses sont considérées comme dues à la toxine diphtérique.

Ce cas de polynévrite apparue chez une enfant, au cours de la diphtérie insuffisamment traitée, nous offre des lésions de toute autre nature. En effet, nous y avons trouvé des processus d'infiltration lymphocytaire abondants dans le nerf examiné et une inflammation assez manifeste, quoique localisée.

Devant ce tableau de névrite interstitielle, il surgit la question suivante : s'agit-il d'une polynévrite diphtérique, ou avons-nous affaire à une autre cause ayant produit ces lésions et, dans ce cas-là, quelle peut être cette cause ? Nous connaissons actuellement, mieux qu'autrefois, la pathologie des polynévrites interstitielles. De telles lésions ont été décrites dans le typhus exanthématique (Spielmeyer [1], Licen [2], Marinesco et Cra-

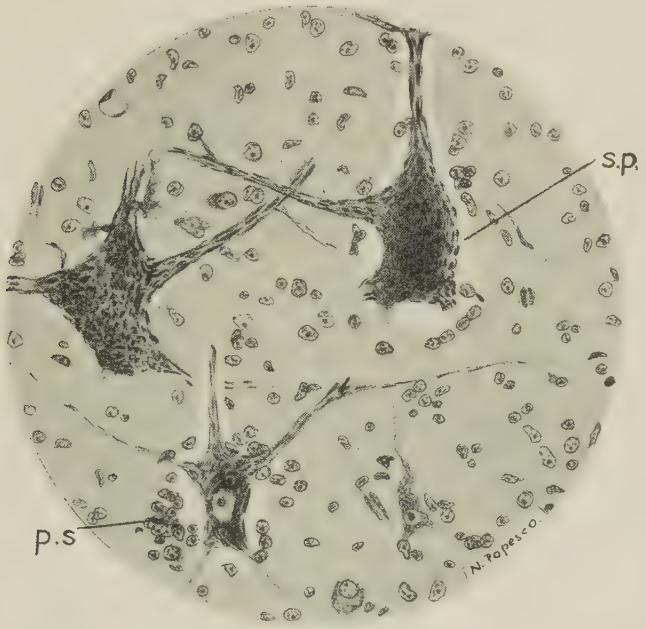


Fig. 6. — *Cellules radiculaires de la corne antérieure de la moelle.*
Les cellules sont normales, sauf les petites cellules dont on en voit une en bas et à droite en état d'atrophie. Augmentation de l'espace périneuronal de Head *(s. p.)* et multiplication des cellules satellites *(p. s.)* périneuronales.

ciun [3]), dans les polynévrites primaires infectieuses aiguës (Margulis [4], Marinesco et Draganesco [5]), dans les septinévrites (Nicolau [6], Marinesco et Draganesco, Dechaume [7]), etc., etc. Ces polynévrites interstitielles sont considérées, par les auteurs qui s'en sont occupés, comme étant dues en général à des ultra-virus neurotropes (schwannophiles, d'après Dechaume [8]).

L'existence des lésions infiltratives, surtout au niveau des

nerfs périphériques, dans le cas décrit de polynévrite consécutive à la diphtérie, ne peut nous faire rejeter l'étiologie diphtérique. En effet, tenant compte des circonstances (angine) dans lesquelles est apparue cette polynévrite et des caractères cliniques spéciaux (troubles de la déglutition et de la phonation, avec ensuite parésie progressive des extrémités, etc.), cette étiologie nous apparaît évidente, malgré l'absence de bacilles de Loeffler dans les processus infiltratifs nerveux.

Par conséquent, il nous paraît vraisemblable d'admettre que la diphtérie, si elle provoque en général une polynévrite dégénérative, peut parfois aboutir à une névrite interstitielle.

Les lésions nerveuses dans la diphtérie ne se limitent pas seulement aux nerfs périphériques, mais elles peuvent atteindre aussi le névraxe, provoquant parfois de véritables encéphalopathies (Raymond et Leede, Bütler, Fraser et Mendel, Massière, etc.). La présence de certaines lésions infiltratives au niveau des méninges, dans notre cas, nous montre qu'en effet le processus inflammatoire peut dépasser le territoire des nerfs et envahir le névraxe.

L'état du système nerveux dans les cas de mort, à la suite de la diphtérie, a fait l'objet d'étude de certains auteurs. Nous croyons utile de rappeler ceux qui s'en sont occupés jusqu'à présent, mais il faut reconnaître que les examens anatomopathologiques ont été presque toujours incomplets (comme d'ailleurs aussi notre cas), parce qu'on n'a pas étudié le système nerveux dans toute son étendue, et surtout les nerfs périphériques. Les lésions observées jusqu'à présent intéressaient surtout le névraxe. Ainsi, Dynkin (1913) affirme que les paralysies post-diphtériques sont presque toujours consécutives aux embolies (par insuffisance cardiaque), plus rarement par des thromboses cérébrales. Hallé, M. Bloch et Ch. Froin (1924), dans un cas d'hémiplégie avec aphasie et paralysie du voile du palais, trouvèrent un foyer de ramollissement embolique dans le noyau lenticulaire gauche. Hotzen (1915) note la dégénérescence toxique des muscles striés. Glasser (1917) publie un cas de méningite avec des bacilles diphtériques dans le liquide céphalo-rachidien. Julich (1922) décrit des lésions destructives hémorragiques dans les noyaux centraux, par suite des thromboses étendues. Il admet, dans son cas, une oblitération primaire des vaisseaux. Globus (1923), dans un cas de troubles choréiformes, interprétés pendant la vie comme encéphalite léthargique, trouve une méningite hémorragique et des altérations dans les noyaux striés.

Stroé et Draganesco [8 *bis*], chez un malade atteint de polynévrite diphtérique avec des mouvements athéthosiformes, se sont demandé si le siège de ces phénomènes ne doit pas être mis sur le compte des lésions lenticulaires. Les auteurs qui se sont occupés des cas de diphtérie avec troubles nerveux ont fait des recherches, en même temps, sur l'état bactériologique du liquide céphalo-rachidien. Bonhoff (1910) réussit à cultiver le bacille diphtérique du liquide céphalo-rachidien dans 9 cas sur 17. Tous les malades présentaient des phénomènes cérébraux. Leede (1911) trouve seulement 3 fois le bacille diphtérique dans le liquide céphalo-rachidien; en même temps, il constate sa présance dans le sang. Dans les cas graves de paralysies post-diphtériques, il ne put trouver des bacilles dans le liquide céphalo-rachidien.

L'infection du liquide par le bacille de Loeffler nous explique les modifications albumino-cythologiques du liquide céphalo-rachidien dans des cas de diphtérie, avec des troubles nerveux (Hagenau [1921], Genin et Hallez, Fornara [1925], J. Regan, C. Regan et Wilson [1923]). Ces derniers auteurs, dans 16 cas de diphtérie, trouvent une pléocythose avec globulinose et notent une légère positivité de la réaction à l'or colloïdal. Récemment, Guillain signale, pour la première fois, une précipitation partielle au benjoin colloïdal. Dans la littérature, on ne trouve pas signalée une description de l'état des nerfs périphériques dans la diphtérie. Mogilnitzki (1924) signale cependant des altérations dégénératives intenses dans le système sympathique, avec de rares altérations infiltratives.

Une étude anatomique plus importante sur presqu'une dizaine de cas, mais concernant seulement le névraxe, nous a été donnée récemment par Jakubowicz [9], d'après lequel nous avons d'ailleurs emprunté les dates bibliographiques. Cet auteur trouve une hyperémie et de l'œdème dans le névraxe, et surtout dans les noyaux centraux et le tronc cérébral. Il signale des altérations primitives des parois vasculaires avec infiltration lymphocytaire dans les gaines de Virchow-Robin, une prolifération gliale et microgliale et, parfois, un état de désintégration lacunaire périvasculaire. Dans presque tous les cas, il note aussi des altérations des cellules nerveuses. Au niveau de la moelle, il décrit, dans certains cas, une leptoméningite spinale séro-cellulaire et, dans la substance grise, il signale des altérations rappelant le tableau de la poliomyélite, voire satellitose périneuronale avec, parfois, images neuronophagiques et même formation de nodules.

Dans cet ordre d'idées, rappelons que Carran (1927) a insisté sur la difficulté de diagnostic entre la poliomyélite et la diphtérie. Jakubowicz signale, d'une façon exceptionnelle, la présence des bactéries sur les coupes microscopiques.

Comme on le voit, dans les recherches de ces différents auteurs, on n'a pas observé d'altérations infiltratives des nerfs périphériques dans la polynévrite diphtérique. C'est ce qui nous a incité de publier notre observation anatomo-clinique d'un cas où il existait de telles altérations. L'observation clinique de nos deux cas, d'autre part, amène en discussion la pathogénie de ces lésions des nerfs périphériques.

Quel rôle a pu jouer le sérum dans ce cas ?

On sait que le sérum peut provoquer des manifestations nerveuses et surtout des polynévrites. Le caractère histologique des lésions, dans de tels cas, d'après les quelques observations connues, est cependant tout à fait différent du tableau trouvé dans les polynévrites diphtériques.

Ainsi, dans les manifestations nerveuses post-sériques, Sézary et Dessaut notent de l'œdème inter-fasciculaire, Lommonier a signalé des dilatations vasculaires et des thromboses capillaires, Sicard et Cantaloube supposaient une névrodocite par œdème profond. Péhu, Bertoye et Dechaume [10] décrivent, dans un cas de séro-anaphylaxie aiguë, des hémorragies dans les petites gaines des vaisseaux cérébraux, des thrombus leucocytaires dans la lumière des capillaires, sans modifications des méninges et sans émigration leucocytaire dans les gaines périvasculaires. Dechaume et Croizat [11] ont également décrit des lésions cérébrales dans des cas de séro-anaphylaxie chronique, consistant parfois en foyers microscopiques multiples d'encéphalomalacie. Les foyers centrés par des vaisseaux non oblitérés consistent en une agglomération de corps granuleux, cellules dégénérées et quelques leucocytes. Pas d'hémorragies, pas d'infiltrations leucocytaires comme dans les processus infectieux.

Par conséquent, par le caractère histologique, les lésions inflammatoires trouvées dans notre cas n'ont aucune ressemblance avec les lésions décrites jusqu'à présent dans les manifestations nerveuses séro-anaphylactiques. Pour nous, la différence entre ces deux sortes de manifestations réside surtout dans le fait qu'il s'agit de l'action de deux agents tout à fait différents. D'une part, un agent toxi-infectieux (facteur biologique), d'autre part, un agent colloïdal, le sérum qui a agi en déclenchant une série de troubles humoraux.

Pour ces motifs, s'il nous est permis de faire une parenthèse, nous ne pouvons pas être du même avis que M. Ludo van Bogaert [12], qui paraît vouloir englober dans le même groupe les manifestations sériques, les manifestations post-vaccinales et les accidents nerveux consécutifs aux maladies infectieuses éruptives. Pour nous, les manifestations post-infectieuses, post-vaccinales, etc., portent le cachet de l'action d'un virus.

Il nous paraît cependant juste de reconnaître que le sérum employé dans notre cas de polynévrite diphtérique a aggravé les troubles polynévritiques aboutissant, dans un des deux cas, à la mort. Cette aggravation doit être considérée comme une réaction de foyer au cours de la maladie sérique, au niveau de certaines parties de l'organisme (nerfs et névraxe) atteintes par le processus toxi-infectieux diphtérique.

Les faits que nous venons de signaler permettent une large discussion sur la méthode thérapeutique concernant l'emploi du sérum anti-diphtérique dans les polynévrites consécutives aux angines diphtériques; les accidents que nous avons mentionnés dans notre travail sont rares, mais leur gravité nous oblige à les faire connaître.

BIBLIOGRAPHIE

1. Spielmeyer (W.) : « Die zentralen Veränd. beim Fleckfieber. » (*Ztschr. f. die ges. Neurol. und Psych.*, 1919, Bd. 47.)
2. Licen : *Riv. di patol. nerv. e ment.*, 1920.
3. Marinesco (G.) et Cracium (E.) : « Lésions du système nerveux dans le typhus exanthémateux et leurs rapports avec la névrite ascendante. » (*C. R. Acad. des Sciences*, 1921.)
4. Margulis (M.-S.) : « Pathol. und Pathol. der akuten primären infektiösen Neuritiden. » (*Dtsche Ztschr. f. Nervenhk.*, 1927, Bd. 99, pp. 4-6.)
5. Marinesco (G.) et Draganesco (State) : « Beiträge z. Studium der primären infektiösen diffusen Neuritiden. » (*Dtsche Ztschr. f. Nervenhk.*, Bd. 112, 1930, pp. 1-3.)
6. Nicolau (S.), Dimancesco-Nicolau (M^me^ O.) et Galloway (J.-A.) : « Etude sur les septinévrites à ultra-virus neurotropes. » (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. 43, janvier.)
7. Dechaume (J.) : « Polynévrite infectieuse ou schwannite à virus neurotrope. » (*Soc. de Neurologie*, séance du 18 février 1932, Paris.)
8. Id. : *Ibid.*

8 *bis*. Stroé (A.) et Draganesco (State) : « Asupra unei forme particulare de polinevrită post-difterică asociată cu mişcări atetoziforme. » (*Spitalul*, 1928.)

9. Jakubowicz (A.) : « Ueber Veränd. des Z. N. S. bei Scharlach und Diphterie. » (*Arb. aus dem neurol. Institut*, Vienne, XXXIV, Bd. 1932. Voir, dans ce travail, la bibliographie complète.)

10. Péhu, Bertoye et Dechaume (J.) : « Lésions de l'encéphale dans un cas de séro-anaphylaxie observé chez l'enfant. » (*Lyon méd.*, 1929, t. II, p. 762.)
11. Dechaume (J.) et Croizat (P.) : « Système nerveux et anaphylaxie. » (*Paris médical*, 1er octobre 1932.)
12. Bogaert (L. van) : « Essai d'interprétation des manifestations nerveuses observées au cours de la vaccination, de la maladie sérique et des maladies éruptives. » (*Rev. neurol.*, t. II, n° 1, juillet 1932.)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE HISTO-PATHOGÉNIQUE DE L'ULCÈRE CHRONIQUE GASTRO-DUODÉNAL (CRUVEILHIER)

par

Constantin BONCIU

L'une des questions les plus discutées de la pathologie gastrique a été de tous temps la pathogénie de l'ulcère chronique gastro-duodénal. Ayant eu la possibilité d'étudier, dans le service de chirurgie de l'Hôpital des Assurances sociales, un grand nombre de cas (50), nous avons cherché à élucider le problème.

Très nombreuses ont été les théories émises dans ce but. Nous les passerons sommairement en revue, en insistant surtout sur les gastrites chroniques, que nous avons le plus souvent rencontrées dans l'étiologie de l'ulcère chronique et qui peuvent avoir un certain rôle dans sa pathogénie.

La théorie vasculaire admet l'ulcère comme étant le résultat de lésions vasculaires variées et nombreuses : l'infarctus hémorragique ou anémique (Müller, Lebert), l'artério-sclérose, l'endartérite oblitérante, la syphilis vasculaire, les anévrismes miliaires; l'action du froid, de la chaleur; les infections locales ou générales, les diathèses hémorragiques, les intoxications chroniques (phosphore, alcool, tabac), la chlorose, l'ictère, les lésions mécaniques qui interviennent dans certaines professions (cordonniers), la stase portale dans les cirrhoses, la stase généralisée, les néphrites, l'appendicite et, enfin, toutes les infections et les intoxications endo et exogènes capables de déterminer à un certain moment des lésions vasculaires.

La théorie neurogène (Bergneaus, Westhals) attribue la production de l'ulcère à une série d'éléments ayant une origine neurogène : vaso-constriction et hypertension neurogène, lésions du vague, du sympathique, du ganglion cœliaque, de la surrénale, l'exagération de la motilité et de la sécrétion des malades

ARCH. ROUM. DE PATH. EXPÉR., T. V, N° 4, DÉCEMBRE 1932.

ayant une répercussion sur le système nerveux (tabès, intoxication chronique par le Ph).

La théorie biochimique rendrait compte de l'hyperacidité, l'hypersécrétion, la rétention, la diminution de l'anti-pepsine ou de l'alcalinité sanguine, les gastro-toxines (Bolton).

La théorie infectieuse ou toxi-infectieuse incrimine les microbes, champignons, la tuberculose ou les toxémies bactériennes.

La théorie mécanique invoque les traumatismes, les corps étrangers, les parasites, la ptose gastrique, etc.

Et enfin, *la théorie des gastrites* est, à l'heure actuelle, la plus capable de nous donner l'explication du problème. Baillie et Konjetznys décrivent, pour la première fois, des ulcérations superficielles accompagnant une gastrite aiguë ou chronique. Ils trouvent les mêmes lésions, généralisées ou localisées autour de l'orifice pylorique, dans l'ulcère chronique de Cruveilhier. Heysowsky, en étudiant, après ablation, 70 ulcères gastriques et 7 duodénaux, trouve, dans 51 % des cas, des lésions de gastrite chronique avec hyperémie, œdème et une forte infiltration de la muqueuse; dans 25,7 % des cas, des lésions légères, et seulement dans 22,8 % des cas, la muqueuse reste normale. Sur le duodénum, les lésions étaient plus discrètes. Parmi ces 70 cas, Heysowsky trouve 33 fois l'hypertrophie avec hyperplasie des follicules lymphatiques, phénomènes très marqués. 22 fois, ces lésions étaient plus atténuées.

Les mêmes lésions folliculaires ont été décrites par Kalma dans une proportion de 35 % des cas, et par Kosinsky dans 31 %.

Selon Dobrowsky, Faber, Lange, et d'après nos propres recherches sur le cadavre, ces lésions folliculaires n'existent pas chez les individus indemnes d'affections gastriques. Elles vont de pair avec un aspect spécial, fin granuleux de la muqueuse gastrique, décrit par Louis sous le nom « d'état mamelonné ». L'hypertrophie et l'hyperplasie folliculaires se rencontrent même dans certaines inflammations chroniques de l'estomac, sans être accompagnées d'ulcère chronique. C'est la gastrite chronique folliculaire de Cruveilhier qui, selon cet auteur, Dobrowsky, Faber et Lange, précéderait l'apparition de l'ulcère.

Selon Korczinsky et Jaworsky, la gastrite chronique est cause d'ulcère par l'hyperacidité qui est excessive.

Konjetzny prétend que c'est par spasme pylorique que la gastrite chronique provoque l'ulcération, grâce à la rétention gastrique qui s'ensuit.

D'après Cruveilhier, il existerait dans la gastrite chronique une hypertrophie et une hyperplasie folliculaire (gastrite chronique folliculaire) qui sont le point de départ de certaines érosions et ulcérations de la muqueuse. Ces lésions peuvent ou bien guérir spontanément, ou bien évoluer vers l'ulcère chronique.

Wanderlich et Marfan décrivent aussi des ulcères produits sur des lésions folliculaires.

A la même opinion se rallient Rokitansky et Aschoff, mais ils invoquent, à l'origine, des lésions vasculaires : infarctus anémiques ou hémorragiques.

Miller décrit une hypertrophie énorme des follicules lymphatiques qui se développent en refoulant l'épithélium gastrique, l'amincissent; les follicules éclatent en provoquant une hémorragie, une érosion hémorragique, qui se transforme ensuite en ulcère. La même opinion est partagée par Mathieu, Moulin, Mouthier.

D'après Heyrowsky, la transformation des lésions folliculaires en ulcère n'est pas la règle, car le plus souvent l'on assiste à la cicatrisation du follicule endommagé, que l'épithélium vient recouvrir.

Nauwerk décrit, de même, une gastrite chronique ulcéreuse (ulcérations multiples) qui a comme point de départ les lésions folliculaires. Des cas semblables ont été décrits par Strauss, Meyer, Lange, Askänasy. Ils constatent qu'il y a une relation étroite entre le status thymico-lymphatique avec état mamelonné de la muqueuse et la prédisposition à l'ulcère.

Ainsi, Stwerk, parmi 30 cas d'ulcère gastrique, trouve 13 fois l'état lymphatique et, dans 24 cas d'autopsies, 7 fois il y avait un état thymico-lymphatique et 5 fois l'état mamelonné.

La même constatation est faite par Bartel, Schönberg.

On a pu obtenir, par expérimentation, la gastrite chronique folliculaire, et tout récemment Bachmann et White, dans le service du professeur Leriche, ont reproduit cette lésion chez le chien sans l'intervention de l'élément infectieux.

De ce trop court exposé pathogénique, par rapport aux nombreuses recherches qui le concernent, ressort la grande importance de la gastrite chronique et surtout des lésions folliculaires que l'on rencontre si souvent à l'origine de l'ulcère chronique.

A l'Institut de chirurgie Charles II de Roumanie, M. l'agrégé Traian Nasta emploie, pour l'opération de l'ulcère gastro-duodénal, le procédé Reichel-Polya, modifié par Hoffmeister-Finsterer, et qui consiste dans la résection au moins des deux tiers

de l'estomac. L'on pratique, dans les ulcères gastriques, la pylorogastrectomie et la duodéno-pylorogastrectomie en cas d'ulcère duodénal.

Sitôt la résection terminée, nous prélevions des petits fragments au niveau de l'ulcère, et aussi au niveau du grand fond de sac gastrique, pour voir si les lésions s'étendent au loin. La fixation est faite immédiatement au Zenker. Ainsi, à l'examen microscopique, l'on ne pourra suspecter aucun procès de destruction comme étant produit *post mortem* par l'action du suc gastrique.

Après fixation (vingt-quatre heures), les pièces sont lavées à l'eau courante, incluses à la paraffine et coupées à 5 μ. La coloration a été faite à l'hématéine-éosine et au Van Gieson.

Au point de vue histo-pathologique, les lésions tant gastriques que duodénales peuvent se classer en 4 grands groupes :

1° Lésions de gastrite chronique folliculaire;
2° Lésions de gastrite chronique ulcéreuse;
3° L'ulcère chronique simple;
4° L'ulcère chronique calleux.

Etudions-les séparément.

I. — *GASTRITES CHRONIQUES FOLLICULAIRES*

Cas 694. — Les coupes au niveau du pylore montrent une hypertrophie de la muqueuse, certaines glandes sont dilatées; les follicules lymphatiques, fortement hypertrophiés et hyperplasiés, ayant leur centre germinatif en réaction. Dans leurs intervalles, l'on remarque une infiltration diffuse ou nodulaire à mononucléaires, cellules plasmatiques, éosinophiles et de rares polynucléaires. La tunique musculaire est hypertrophiée et la séreuse discrètement infiltrée par les mêmes éléments.

Les coupes au niveau du grand fond de sac gastrique montrent que les lésions folliculaires sont encore présentes, mais plus légères. On trouve aussi une infiltration discrète dans la sous-muqueuse. La tunique musculaire reste normale.

Cas 940. — Les coupes au niveau du fond montrent la dilatation glandulaire avec hyperplasie des cellules bordantes. Les follicules lymphatiques sont hypertrophiés et leur centre germinatif est en activité. L'on remarque assez souvent la transformation des cellules gastriques en cellules calciformes (métaplasie intestinale). La sous-muqueuse et la tunique musculaire sont

infiltrées d'une manière diffuse par des mononucléaires, des cellules plasmatiques, éosinophiles et polynucléaires.

Cas 1359. — Au niveau du pylore, les follicules lymphatiques présentent une telle hyperplasie qu'ils confluent en occupant toute la profondeur de la muqueuse et atteignent l'épithélium gastrique (voir microphotographie n° 1; Zeiss, Phocu, Ob. A. 10). Entre les follicules, l'on aperçoit, par endroits, des glandes dilatées. La sous-muqueuse et la tunique musculaire sont infil-

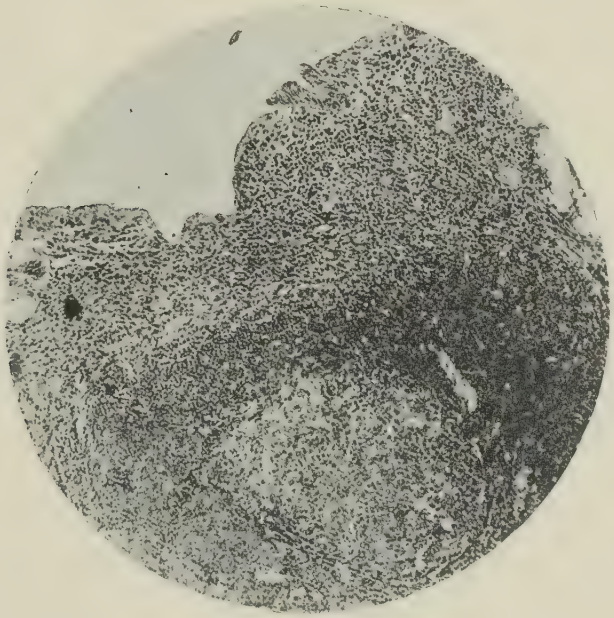


Fig. 1.

trées par des mononucléaires, des cellules plasmatiques, éosinophiles et polynucléaires. Au niveau du grand fond de sac, l'on remarque les mêmes lésions folliculaires, mais l'infiltration est plus discrète.

Cas 1606. — Au niveau du pylore, la muqueuse gastrique est hypertrophiée; les follicules lymphatiques, énormément hyperplasiés et hypertrophiés (voir microphotographie n° 2), occupent toute la profondeur de la muqueuse et pénètrent dans la sous-muqueuse. Dans certains endroits, ils remplacent complètement la zone glandulaire. La sous-muqueuse, qui est incomplètement

sclérosée, montre une forte infiltration à mononucléaires, cellules plasmatiques, quelques éosinophiles et polynucléaires. La tunique musculaire est légèrement infiltrée par les mêmes éléments.

Au niveau du fond, hypertrophie des follicules, infiltration discrète de la sous-muqueuse.

Cas 166. — Au niveau de l'antre pylorique, la muqueuse très réduite en épaisseur présente un chorion dont les glandes sont

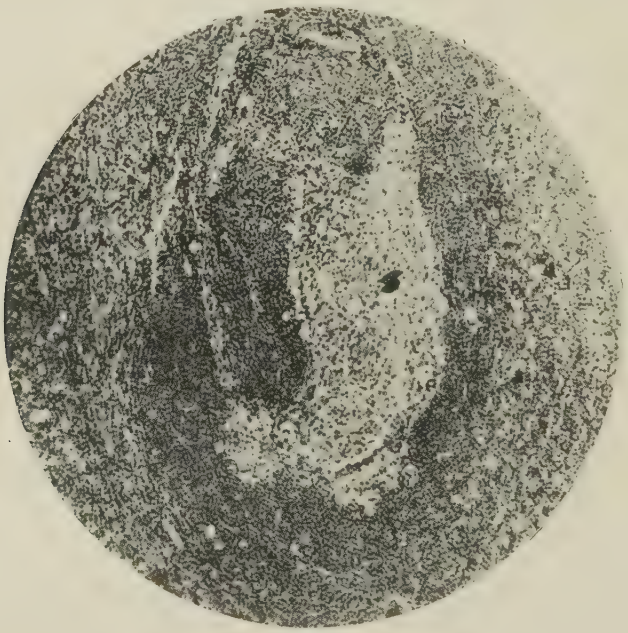


Fig. 2.

très rares. La sous-muqueuse, sclérosée, présente la même infiltration à mononucléaires, cellules plasmatiques et quelques éosinophiles. Les follicules manquent.

Au niveau du fond, la muqueuse est normale, les follicules sont absents.

Cas 273. — Au niveau de l'antre et du grand fond de sac, les follicules présentent une hypertrophie moyenne (voir microphotographie n° 3). A leur niveau, les cellules calciformes remplacent l'épithélium gastrique. Parmi les follicules, les uns ont un centre sclérosé ou bien le follicule tout entier est hyalinisé. Les glandes

ont disparu, le tissu conjonctif interstitiel est sclérosé et, à ce niveau, l'épithélium gastrique forme une dépression.

En résumé, il s'agit de 4 cas de gastrite chronique folliculaire hypertrophique (694, 940, 1359, 1606) et de 2 cas de gastrite chronique atrophique (166, 273), dont l'un présente aussi une hypertrophie folliculaire.

Dans les premiers cas, nous trouvons constamment une forte hypertrophie avec hyperplasie des follicules lymphatiques qui,

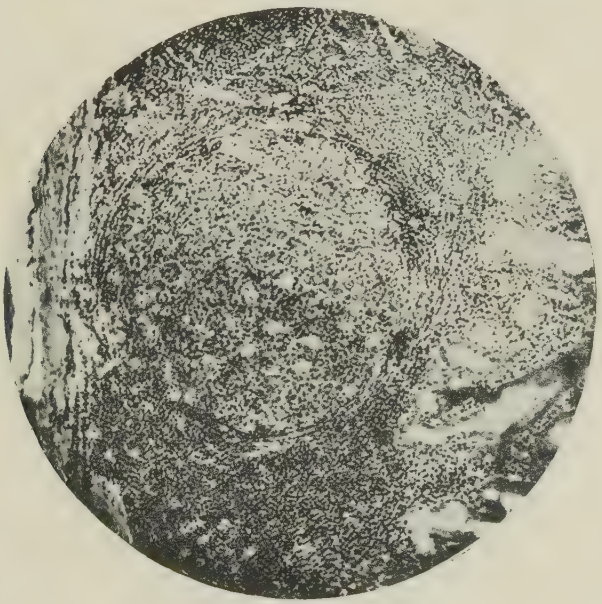


Fig. 3.

ou bien occupent presque la totalité de la muqueuse (1359), ou bien pénètrent jusqu'à la sous-muqueuse (1606). Parfois, au niveau des lésions folliculaires apparaissent des cellules caliciformes (940). Nous rencontrons la même métaplasie dans les gastrites atrophiques (273).

Dans un seul cas (940), il y avait une hyperplasie des cellules bordantes. *Constamment,* il y a une infiltration plus ou moins prononcée de la sous-muqueuse et de la tunique musculaire. A cette infiltration participent toujours les mêmes éléments : mononucléaires, cellules plasmatiques, éosinophiles et quelques polynucléaires.

II. — *LA GASTRITE CHRONIQUE ULCÉREUSE (NAUWERCK)*

Cas 747. — A l'examen microscopique, au niveau du pylore, les sections faites à deux niveaux différents présentaient les aspects suivants :

1° Une ulcération qui atteint la sous-muqueuse. Les bords

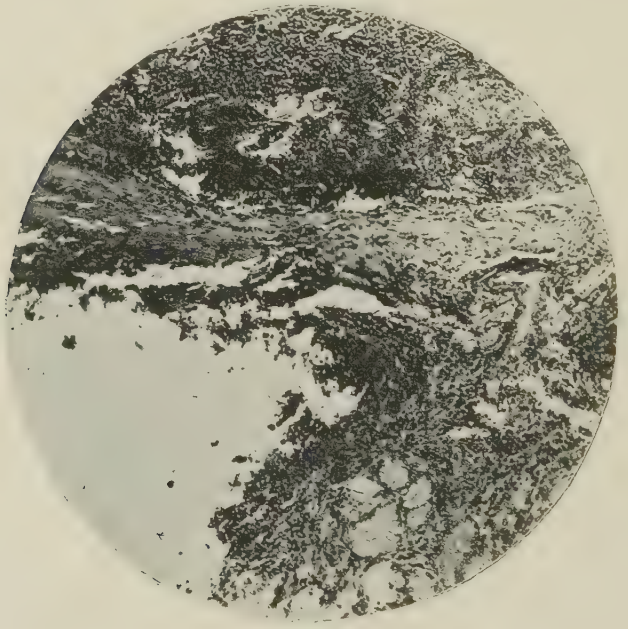


Fig. 4.

et le fond de l'ulcération sont nécrosés et délimités par une bande d'infiltration formée par des mononucléaires et des polynucléaires. Dans cette région, les capillaires sanguins sont remplis de sang et il existe aussi quelques petits foyers hémorragiques. Les follicules lymphatiques sont hypertrophiés et hyperplasiés; leur centre germinatif est en activité. Dans la sous-muqueuse et la musculature, infiltration diffuse et nodulaire à mononucléaires, cellules plasmatiques, rares éosinophiles et polynucléaires.

2° A un autre niveau, on retrouve le même aspect, mais le

fond de l'ulcération est cette fois occupé par les restes d'un follicule (voir microphotographie n° 4) qui voisine avec un autre follicule hypertrophié à ce niveau. Le chorion glandulaire est disparu et remplacé par des traînées de cellules nécrosées. C'est un aspect qui donne vraiment l'impression que tout est préparé en vue de la prochaine ulcération qui aurait comme siège ce follicule hyperplasié (voir microphotographie n° 5).

Les sections, au niveau d'une ulcération de la petite cour-

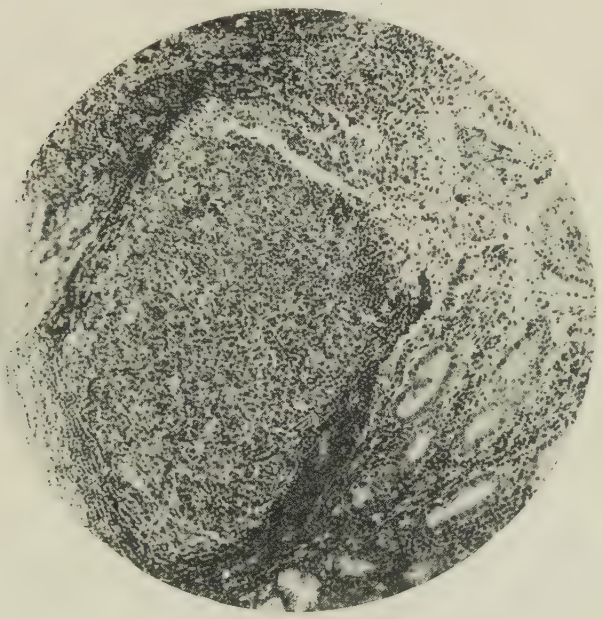


Fig. 5.

bure, montrent une érosion superficielle qui n'intéresse que la muqueuse.

Au niveau du grand fond de sac, les follicules sont légèrement hypertrophiés (voir microphotographie n° 6).

Cas 209. — Présentait des ulcérations multiples pré-pyloriques sur la petite et la grande courbure. Les ulcérations atteignent la muscularis mucosæ et présentent un aspect analogue au cas précédent, avec hypertrophie et hyperplasie folliculaires.

Cas 1886. — On trouve, au niveau du pylore, une ulcération intéressant la muscularis mucosæ. Les bords et le fond de cette

ulcération sont complètement nécrosés, les capillaires sanguins sont dilatés et il y a une forte infiltration avec les éléments connus. Les follicules sont en activité, le chorion glandulaire est très réduit.

Au niveau du grand fond de sac, légère hypertrophie folliculaire avec une discrète infiltration dans les tuniques. Les cellules bordantes sont assez rares.

Ces trois cas, dont deux présentaient des ulcérations multiples, tandis que l'autre n'avait qu'une ulcération unique, sont l'image

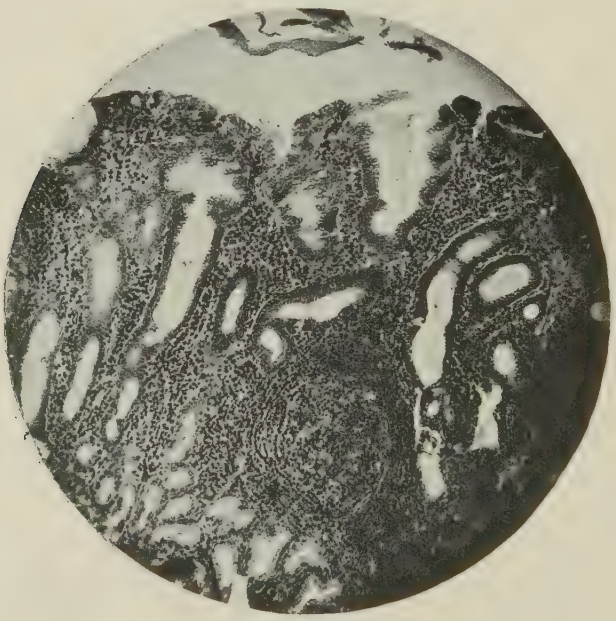


Fig. 6.

typique des ulcérations qui ne dépassent pas la muscularis mucosæ. Elles sont délimitées par une zone de nécrose, d'infiltration et d'hémorragie et peuvent évoluer vers le type d'inflammation chronique productive, qui est le propre de l'ulcère rond chronique. Ici aussi l'on retrouve les mêmes éléments formant la bande d'infiltration : mononucléaires, cellules plasmatiques et quelques éosinophiles et polynucléaires.

Ce qui prédomine, c'est l'hypertrophie avec hyperplasie du follicule, qui se fait au détriment des éléments glandulaires qui sont refoulés et remplacés par les follicules hypertrophiés.

III. — *L'ULCÈRE GASTRIQUE CHRONIQUE SIMPLE (CRUVEILHIER)*

Pour illustrer les lésions qui caractérisent cette affection, nous insisterons spécialement sur un cas très démonstratif, et nous nous bornerons de passer sommairement en revue les 10 autres.

Cas 523. — Au niveau du pylore, on trouve une ulcération profonde qui intéresse la tunique musculaire. Les bords et le fond de cette ulcération sont formés par du tissu conjonctif de néoformation, très peu vascularisé. Le fond est recouvert d'une légère couche nécrotique. Dans le voisinage immédiat, l'on trouve une zone d'infiltration diffuse ou nodulaire formée par les éléments que nous connaissons et quelques macrophages contenant du pigment sanguin. Autour de l'ulcération, les glandes sont dilatées et les unes possèdent des cellules caliciformes. Les follicules lymphatiques sont hypertrophiés et hyperplasiés. La sous-muqueuse, la tunique musculaire et la séreuse, ont leur tissu conjonctif hyperplasié et présentent une certaine infiltration diffuse ou nodulaire.

Au niveau du grand fond de sac, on retrouve les mêmes lésions folliculaires et la muqueuse est légèrement infiltrée par des mononucléaires des cellules plasmatiques et de rares éosinophiles.

Cas 664. — Ulcère chronique au niveau du pylore avec hyperplasie folliculaire et infiltration des tuniques. Au niveau du grand fond de sac, les mêmes lésions, mais plus discrètes.

Cas 755. — Au niveau du pylore et du grand fond de sac, on retrouve le même aspect que ci-dessus. Au niveau de la résection, sur la petite courbure, les follicules lymphatiques hypertrophiés sont en activité. Au niveau de l'un d'entre eux, l'épithélium gastrique est détruit et le follicule se prépare à évacuer son contenu. Il y a aussi une infiltration diffuse très prononcée.

Cas 1258. — Ulcère chronique pylorique, entouré par les follicules hypertrophiés. Infiltration. Transformation d'un certain nombre de cellules gastriques en cellules caliciformes.

Au niveau du fond, hypertrophie et hyperplasie folliculaires. L'un des follicules est ulcéré. Infiltration diffuse avec les éléments habituels.

Cas 1404. — Ulcère chronique sur la petite courbure, au voi-

sinage du pylore. Les follicules sont hypertrophiés. L'on trouve des cellules gastriques transformées en cellules caliciformes. Au niveau du fond, légère hypertrophie folliculaire et infiltration.

Cas 40. — Même aspect que ci-dessus.

Cas 64. — Ulcère chronique au niveau du pylore avec hyperplasie et hypertrophie folliculaires.

Certains follicules ont une tendance à la sclérose, qui intéresse surtout leur centre germinatif, d'autres sont complètement sclérosés. Forte infiltration formée par des mononucléaires, des cellules plasmatiques, polynucléaires et de rares éosinophiles. On trouve aussi des glandes dilatées et atrophiées.

Cas 178. — Ulcère chronique de la petite courbure. Au niveau de la grande courbure, une ulcération aiguë qui atteint la muscularis mucosæ et qui est entourée par les follicules hyperplasiés et une infiltration diffuse.

Cas 416. — Ulcère chronique de la petite courbure. Sur la face antérieure, l'on trouve une ulcération superficielle ayant l'allure d'une lésion aiguë et entourée, tout comme la précédente, par les follicules hyperplasiés. A ce niveau, il existe aussi des cellules caliciformes et les cellules bordantes sont proliférées.

Cas 476. — Ulcère chronique au niveau du pylore. Hypertrophie et hyperplasie folliculaires. Cellules caliciformes. Infiltration avec prédominance des éosinophiles. Même aspect au niveau du grand fond de sac, moins l'infiltration.

Cas 1075. — Ulcère chronique de la petite courbure. Hyperplasie folliculaire, infiltration, présence de cellules caliciformes au niveau des follicules hyperplasiés et de l'ulcère. Quelques follicules présentent une sclérose de leur centre germinatif.

Au niveau du fond, les follicules sont très petits et il y a une discrète infiltration.

De l'examen histologique de ces 11 cas d'ulcère chronique (Cruveilhier), dont 7 pyloriques et 4 de la petite courbure, l'on voit nettement que l'ulcère chronique est toujours accompagné par des lésions de gastrite chronique qui prédominent sur les ganglions lymphatiques.

Assez souvent, à côté de l'ulcère chronique, on trouve des ulcérations aiguës ayant comme point de départ les lésions folliculaires (755, 1258, 178). Les lésions folliculaires peuvent évoluer aussi vers un procès de sclérose plus ou moins prononcée (164, 1075). Nous n'avons jamais trouvé de lésions vasculaires, qui n'apparaissent que lorsque la sclérose de l'ulcère est assez avancée : ulcère calleux.

IV. — *L'ULCÈRE CHRONIQUE CALLEUX*

Dans cette variété, les parois de l'ulcère sont complètement sclérosées et hypertrophiées. Il n'y a aucune vascularisation. La muqueuse présente d'importantes lésions glandulaires, la sous-muqueuse est sclérosée, la tunique musculaire est en grande partie détruite et remplacée par du tissu conjonctif hyalinisé. La séreuse et la sous-séreuse sont, elles aussi, sclérosées et adhèrent aux organes du voisinage. C'est ici seulement que l'on assiste à l'apparition des lésions vasculaires : endartérites oblitérantes.

Parmi les cas que nous avons étudiés, nous avons pu trouver 11 cas d'ulcère chronique calleux, dont 6 étaient localisés au pylore. Chez tous, il y avait des lésions artérielles plus ou moins prononcées avec sclérose et hypertrophie des tuniques vasculaires. Constamment, il y avait des lésions folliculaires, plus accentuées au niveau de l'ulcère et discrètes au niveau de la résection. Dans 3 cas, les follicules lymphatiques occupaient toute la profondeur de la muqueuse et invadaient la sous-muqueuse. Dans 2 cas, il y avait des lésions de sclérose folliculaire. 4 fois, nous avons trouvé la transformation des cellules gastriques en cellules caliciformes. Dans 2 cas, il y avait la prolifération des cellules principales et, dans 3 autres, celle des cellules bordantes. Une fois seulement, nous avons trouvé l'atrophie du chorion glandulaire. Dans 1 cas (1809), une ulcération duodénale coexistait avec l'ulcère gastrique.

Dans 1 autre, à côté de l'ulcération gastrique d'origine folliculaire, il y avait un ulcère chronique duodénal, et enfin, 2 autres cas, où l'ulcère calleux coexistait avec un ulcère gastrique chronique simple.

LES ULCÈRES DUODÉNAUX

I. — Duodénite chronique folliculaire

Cas 1658. — Les sections du duodénum montrent une hyperplasie et hypertrophie des follicules lymphatiques. Le tissu conjonctif de la sous-muqueuse est hyalinisé, tandis que celui de la tunique musculaire est hyperplasié et sclérosé. On retrouve la même infiltration avec des mononucléaires, des cellules plas-

matiques et de rares éosinophiles. La sous-séreuse est proliférée et sclérosée. Elle adhère aux tissus voisins.

Au niveau du grand fond de sac de l'estomac, on trouve une légère hyperplasie des follicules, et la sous-muqueuse infiltrée par les mononucléaires et les cellules plasmatiques. Ce sont les mêmes lésions folliculaires que l'on trouve dans les gastrites chroniques folliculaires et qui s'étendent jusqu'à la région du grand fond de sac gastrique.

II. — Duodénite chronique ulcéreuse

Cas 741. — Les sections du duodénum montrent des ulcérations ayant un caractère aigu et qui intéressent la muscularis mucosæ. Hyperplasie et hypertrophie folliculaires. Infiltration à mononucléaires de la sous-muqueuse et la sous-séreuse. Au niveau de la résection, de légères lésions folliculaires.

Cas 786. — Au niveau du duodénum, il y a une ulcération aiguë ayant comme base les glandes de Brunner. Légère hypertrophie des follicules et une infiltration assez discrète de la tunique musculaire.

Au niveau du fond, forte réaction des follicules avec l'apparition des cellules caliciformes. Infiltration discrète dans la sous-muqueuse et la tunique musculaire.

Cas 1301. — Ulcération duodénale à caractères aigus atteignant la muscularis mucosæ. Les follicules sont fortement hypertrophiés et hyperplasiés avec réaction de leur centre germinatif. Au niveau d'un follicule, la zone glandulaire (Lieberkuhn) est nécrosée, et le follicule se prépare à évacuer son contenu (voir microphotographie n° 7). Légère infiltration de la tunique musculaire.

Au niveau du fond, la muqueuse reste normale.

Cas 1637. — Ulcération duodénale aiguë, pénétrant jusqu'aux glandes de Brunner. Elle est entourée par les follicules lymphatiques hyperplasiés. Tandis que, chez les uns, le centre germinatif présente une forte réaction, chez d'autres, il est complètement sclérosé. Dans la tunique musculaire et la sous-séreuse, infiltration avec les mêmes éléments : mononucléaires, polynucléaires et de rares éosinophiles.

Au niveau du fond, le chorion glandulaire est atrophié et l'hyperplasie folliculaire occupe parfois toute la profondeur de la

muqueuse. Les cellules bordantes sont proliférées. Infiltration dans la sous-muqueuse.

Cas 1829. — Mêmes lésions duodénales. Au niveau du fond, hypertrophie folliculaire et infiltration.

Les ulcérations aiguës duodénales, ainsi qu'il ressort de l'examen de nos 5 cas, sont toujours accompagnées par une

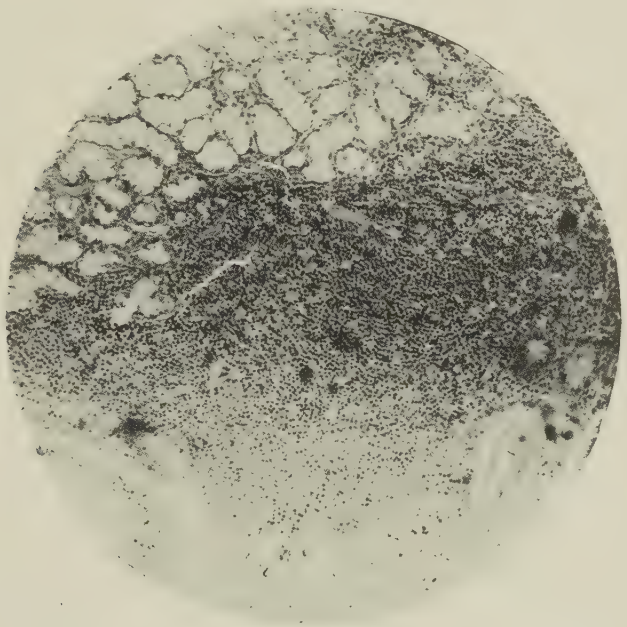


Fig. 7.

hyperplasie folliculaire plus ou moins marquée. Quelquefois, il y a une sclérose folliculaire (1637), ou encore des lésions de gastrite chronique folliculaire (786,637) avec cellules caliciformes (786), ou prolifération des cellules bordantes (1637).

III. — Ulcère chronique duodénal

L'ulcère chronique du duodénum présente le même aspect microscopique des ulcères gastriques, mais les phénomènes inflammatoires chroniques sont beaucoup plus importants. Les lésions artérielles ou nerveuses sont plus rares. L'on ne ren-

contre qu'exceptionnellement des métaplasies glandulaires et la forme calleuse est très rare.

Parmi nos 48 cas, dans 9 cas, il s'agissait d'ulcère chronique duodénal et, dans 1 seul cas, il y avait un ulcère calleux avec des lésions artérielles. On retrouve ici aussi l'hyperplasie folliculaire. Dans 9 cas, nous avons pu étudier aussi l'histologie de l'estomac au niveau de la résection du fond. Dans 5 cas, il y avait une gastrite chronique folliculaire avec hyperplasie; dans 2 cas, il y avait des cellules caliciformes; dans 2 autres, la prolifération des cellules principales et, enfin, dans 1 seul cas, celle des cellules bordantes.

L'ulcère chronique duodénal est donc toujours accompagné par des phénomènes d'hyperplasie et hypertrophie folliculaire, et, dans 50 % des cas, il y a des lésions de gastrite chronique folliculaire.

CONCLUSIONS

L'examen histologique de nos 48 cas nous amène aux conclusions suivantes :

1° Dans tous les cas d'ulcère chronique simple ou calleux de l'estomac, il existe, en même temps, des lésions de gastrite chronique.

2° Ces lésions de gastrite chronique, en dehors des phénomènes d'infiltration et de métaplasie de l'épithélium gastrique, sont accompagnées par une prolifération et hyperplasie plus ou moins prononcée des follicules lymphatiques. Parfois, les follicules occupent toute la profondeur du chorion glandulaire jusqu'au voisinage immédiat de l'épithélium gastrique de revêtement. Assez souvent, à leur niveau, l'on trouve des lésions de métaplasie intestinale : cellules caliciformes.

3° Au niveau de telles lésions, l'épithélium gastrique refoulé ayant subi une métaplasie à cellules caliciformes, dont le mucus ne protège plus au même degré les cellules gastriques, devient plus sensible à l'action de l'acide chlorhydrique ou de n'importe quel agent mécanique. Très facilement, l'épithélium se nécrose, le follicule éclate en formant une ulcération plus ou moins profonde. Cette ulcération peut guérir en laissant une cicatrice fibreuse que l'épithélium vient recouvrir. Mais le plus souvent, sous l'action continuelle du suc gastrique, des traumatismes et des contractions musculaires, l'ulcération ne guérit plus, elle

évolue vers l'ulcère chronique et, plus tard, vers l'ulcère calleux. Dans ce procès, le facteur microbien n'intervient pas. Il y aurait une analogie entre l'appendicite chronique folliculaire qui, selon Babès, se transforme en appendicite aiguë par ulcération folliculaire, et le procès que nous venons de décrire. L'évolution ultérieure, si différente, de ces deux lésions, s'expliquerait par la différence du milieu où elles évoluent : un milieu aseptique acide pour l'ulcère chronique et un milieu des plus septiques pour les ulcérations appendiculaires.

4° Différents agents irritatifs : mécaniques, chimiques, physiques, déterminent lentement une gastrite chronique amicrobienne avec hyperplasie des follicules qui peuvent s'ulcérer et produire un ulcère chronique. Il y aurait donc toujours, à l'origine de l'ulcère, une gastrite chronique folliculaire.

5° Les lésions vasculaires et nerveuses ne se rencontrent que dans les ulcères calleux et sont la conséquence de l'hyperplasie conjonctive qui intervient au niveau de l'ulcère.

6° La prédisposition familiale ou individuelle, qu'on a voulu incriminer pour expliquer la pathogénie des ulcères, s'expliquerait par l'état lymphatique des individus prédisposés, auquel s'ajouteraient les autres causes occasionnelles.

7° Les gastrites choniques non ulcéreuses, mais qui présentent la symptomatologie clinique des ulcères, possèdent, au point de vue histologique, une hypertrophie et une hyperplasie folliculaires.

8° Dans les inflammations chroniques du duodénum, dans les ulcérations et les ulcères chroniques duodénaux, on retrouve la même hyperplasie folliculaire. 50 % des ulcères duodénaux sont accompagnés par des lésions de gastrite chronique folliculaire, généralisée à toute la muqueuse gastrique.

Telles étaient les lésions qu'on trouve au niveau de l'ulcère et à distance, — si, par le traitement médical, l'on n'arrive pas à guérir l'ulcère et l'on est forcé de recourir à l'intervention chirurgicale; — dans ce cas, tant pour les ulcères gastriques que pyloriques, pyloro-duodénaux ou duodénaux, il est nécessaire de faire une très large résection de l'estomac (au moins 2/3), car l'inflammation chronique folliculaire de l'estomac pourrait facilement évoluer vers un nouvel ulcère.

LES MÉCANISMES SÉCRÉTOIRES DANS LES TROPHOCYTES DES LARVES DES CHIRONOMIDES A HÉMOGLOBINE

(Ouvrage couronné par l'Académie Roumaine)

par

M^me^ V. JUGA

Chef des travaux à l'Institut de Morphologie,
Faculté des Sciences de Bucarest.

I. — *INTRODUCTION*

Il n'y a, parmi les Insectes, que quelques espèces contenant de l'hémoglobine, seulement au cours de leur état larvaire, l'adulte en étant toujours complètement dépourvu. Parmi eux, quelques-unes des espèces de Chironomides. Chez les Insectes dont les adultes sont hématophages, la molécule hémoglobinique ne se reforme plus dans les tissus propres, des constituants ayant traversé la paroi intestinale.

Les larves de Chironomides, très communes, sont aquatiques et se nourrissent de détritus. Leur corps, parfaitement transparent, permet, surtout pendant les jeunes stades, l'étude de certains de leurs tissus sur l'animal vivant. Parmi ces tissus, celui qui peut être le mieux observé est le tissu trophique, grâce autant à sa situation superficielle qu'à sa coloration naturelle.

Les larves de Chironomidæ contiennent cette substance, sous la forme d'un pigment respiratoire, dissous, comme chez tous les Invertébrés, dans le plasma sanguin. Grâce à la transparence des téguments, les espèces, contenant de l'hémoglobine, sont de couleur rouge, d'autant plus intense que l'individu est plus âgé. Les larves des espèces de Chironomidæ, dépourvues d'hémoglobine, sont incolores.

ARCH. ROUM. DE PATH. EXPÉR., T. V, N° 4, DÉCEMBRE 1932.

Au moment de l'éclosion, les larves de toutes les espèces sont incolores, leur sang ne contenant pas de l'hémoglobine. Cette substance apparaît, chez les espèces à hémoglobine, dès les premiers jours de vie libre. Le matériel nécessaire à la synthèse de la molécule hémoglobinique se trouve dans les aliments (détritus végétal et animal), l'organisme utilisant les fragments pyrroliques, résultés probablement de la désintégration de la molécule chlorophyllienne. En effet, Marguerite Comas (1927) a constaté que si l'on soumet les larves des espèces à hémoglobine à un régime dépourvu d'hémoglobine, les larves se décolorent après un temps plus ou moins long. Dès que l'on introduit la chlorophylle dans leur alimentation, l'hémoglobine réapparaît, et les larves prennent leur couleur rouge caractéristique. Si l'on soumet les larves, à peine écloses, à un régime dépourvu de chlorophylle, elles forment au début de l'hémoglobine; mais si l'on prolonge ce régime, elles se décolorent. Le matériel, nécessaire à la synthèse de la molécule hémoglobinique, est renfermé dans le matériel ovulaire, sous la forme d'un pigment brun, localisé sur les granules vitellines. Ce pigment n'est pas de nature biliaire, car il ne donne pas la réaction de Gmélin. Il a été identifié par Turchini à une porphyrine, grâce à sa fluorescence rouge. La larve utilise donc, pendant les premiers jours de sa vie libre, les fragments pyrroliques, contenus dans le pigment brun porphyrinique, pour fabriquer l'hémoglobine propre lorsqu'elle ne peut trouver dans les aliments le matériel nécessaire à cette synthèse. Plus tard, épuisant ses réserves porphyriniques ovulaires, et ne recevant pas de l'extérieur de nouvelles quantités de fragments pyrroliques, la larve se trouve dans l'impossibilité de synthétiser plus longtemps du pigment hémoglobinique. Son sang devient de plus en plus pâle, jusqu'à ce qu'il se décolore complètement. Les larves deviennent incolores, comme les larves des espèces, normalement dépourvues d'hémoglobine. Si l'on soumet ces larves décolorées à un régime contenant de la chlorophylle, elles se colorent en rouge au bout de quelques jours, l'hémoglobine apparaissant dans leur plasma sanguin.

L'hémoglobine fait partie du groupe des pigments, si répandus dans le monde végétal et animal, dont le noyau coloré est constitué par une porphyrine. Cette substance résulte de l'association de quatre groupements pyrroliques. Les pigments porphyriniques sont représentés, dans le monde animal, par l'hémoglobine, la chlorocruorine et l'hélicorubine; dans le monde végétal, par la chlorophylle. La porphyrine, dans ces pigments, est associée à

un métal et, dans la plupart des cas, à une substance de nature albuminoïde. Dans la métallo-porphyrine constituant la chlorophylle, le métal est le Mg; dans l'hémoglobine, la chlorocruorine, l'hélicorubine, le métal est représenté par le Fe. La chlorophylle préside aux phénomènes constituant la photosynthèse. Les pigments apparentés, du monde animal, jouent un rôle dans l'accomplissement des processus respiratoires servant de porteurs d'oxygène, ou bien de catalysateurs organiques.

L'hémoglobine représente le pigment respiratoire le plus répandu dans le monde animal. Cette substance existe dans le sang de tous les Vertébrés, adsorbée par le stroma des globules rouges. Son rôle dans l'organisme est de transporter l'oxygène moléculaire, fixé dans les capillaires du poumon, jusque dans les différents tissus, le cédant aux cellules au cours de leurs réactions oxydatives. Dans les muscles striés et dans le muscle cardiaque des Mammifères, on trouve une hémoglobine identique à celle du sang, le *myochrome*. Dans la série des Invertébrés, l'hémoglobine est beaucoup moins répandue, quoiqu'on la trouve chez des représentants de toutes les classes. Suivant Ray Lankaster (1869-78), Gautrelet (1903), Romieu (1923), l'hémoglobine existe dans le liquide périvasculaire chez certains Vers; dans le liquide vasculaire des larves de Diptères (Chironomus); chez certains Chætopodes, Némertes, Hirudinées, Turbellariés, Gastéropodes, Lamellibranchiates, Crustacés, Tuniciers; fixée au stroma des globules sanguins chez les Annélides Polychaètes, les Némertes, les Echinodermes, les Lamellibranchiates; dans les muscles pharyngiens chez certains Gastéropodes; baignant la chaîne ganglionnaire nerveuse chez différentes Annélides; dans la cellule trachéale des larves de Gastrophilus equi.

Il existe dans le monde animal plusieurs hémoglobines. Comme il existe des différences dans la constitution chimique des hémoglobines obtenues des espèces différentes, on admet que les hémoglobines sont spécifiques. Toutes sont des chromoprotéides, résultées de l'association d'une métallo-porphyrine au Fer, avec une protéine de la classe des histones, la globine. L'hémoglobine ne peut exister, sous cette forme, qu'au voisinage immédiat du point de neutralité. La spécificité des hémoglobines est due aux globines associées, la métallo-porphyrine étant toujours la même chez les différentes espèces.

Les recherches de Barcroft (1924-26), Anson et Mirsky (1925), Keilin (1925-26), ont démontré que l'hémoglobine résulte de la polymérisation d'une substance dénommée hæmochromogène.

La molécule hémoglobinique contient 4 unités hæmochromogéniques. L'hæmochromogène est constitué par une substance correspondant à la métalloporphyrine hémoglobinique, désignée sous le nom de *hæm*, combinée à une protéine, la *globine*. Si l'on admet la formule donnée par Willstatter (1913) pour l'hæmine, le hæm aurait la formule C33 H32 O4 N4 FeOH.

L'hémoglobine a la propriété de s'oxygéner dans la présence de l'O de l'air, se transformant en *oxyhémoglobine*, substance capable de céder facilement l'oxygène fixé, aux tensions basses, auxquelles se trouve l'O dans les tissus. L'organisme animal se servant des fragments pyrroliques, résultés de la désintégration de la chlorophylle, a synthétisé la molécule, connue sous le nom de hæm. Combinant cette molécule de ferroporphyrine à une globine, il est arrivé à la synthèse du hæmochromogène qui, par quadruple polymérisation, a fourni le pigment respiratoire hémoglobinique.

On admet aujourd'hui que l'hémoglobine joue seulement le rôle de transportateur d'oxygène jusque dans les différents tissus. Le pigment respiratoire cellulaire est représenté par le *cytochrome*, substance apparentée à l'hémoglobine, car elle aussi contient dans sa molécule le composé *hæm*. Le cytochrome existe dans presque toutes les cellules animales et végétales. Il correspond au pigment décrit par Mac Munn (1884-86) sous les noms de *myohæmatin* et de *histo-hæmatin*. Keilin (1927) l'a dénommé *cytochrome* (1927), prouvant sa distribution à peu près générale. Suivant les idées de Keilin, l'oxygène moléculaire, fixé par l'hémoglobine dans les capillaires du poumon, est transporté sous la forme d'oxyhémoglobine, par le sang, jusque dans les muscles, où, cédé à l'hémoglobine musculaire, il est repris par le *cytochrome*, par l'intermédiaire duquel il passe aux systèmes oxydatifs des différentes cellules.

Dans l'organisme, l'hémoglobine s'use en de très grandes quantités par son fonctionnement. L'hémoglobine usée est détruite. Parmi les produits de désintégration de l'hémoglobine, on rencontre, dans l'organisme, les *porphyrines naturelles* et les *pigments biliaires*.

Les *porphyrines naturelles* sont : la *coproporphyrine* (C36 ou 38 O8 N4) des matières fécales, qu'on rencontre aussi dans la levure, comme constituant normal de la cellule; l'*uroporphyrine* (C40 H36 ou 38 O16 N4) des urines pathologiques, la *turacine* (C46 H36 ou 38 O16 N4 Cu), correspondant au sel cuprique d'une porphyrine, qui existe dans les plumes de certains oiseaux;

l'ooporphyrine qu'on trouve également dans la coquille des œufs de certains oiseaux.

On peut obtenir des *porphyrines artificielles,* en désintégrant *in vitro* les pigments, dont le noyau coloré est constitué par une porphyrine (4 groupements pyrrol). Ces porphyrines n'existent pas dans l'organisme dans les conditions normales. Certaines lui sont nuisibles, comme l'hématoporphyrine qui, injectée aux organismes, les sensibilise envers l'action destructrice des radiations ultra-violettes. Parmi les *porphyrines artificielles* sont : l'*hématoporphyrine* (C33 ou 34 H36 O6 N4), nom réservé au pigment dépourvu de Fe, dérivé de l'hémoglobine, l'hémochromogène, l'hématine, l'hémine, à la suite de l'action des acides forts; la *mésoporphyrine* (C34 H38 O4 N4), obtenue d'hématoporphyrine après son traitement par de l'acide chlorhydrique et de l'acide acétique; l'*étioporphyrine* (C31 H36 N4, suivant Willstaetter) ou (C32 H36 ou 38 N4, suivant Fischer), qu'on peut obtenir en partant de l'hémoglobine et de la chlorophylle.

Parmi les produits de désintégration de l'hémoglobine, il se forme aussi dans l'organisme des *pigments biliaires,* apparentés chimiquement aux porphyrines. Les plus importants parmi les pigments biliaires sont : la *bilirubine* (C33 H36 O6 N4) et la *biliverdine* (C33 H36 O8 N4). On connaît aussi d'autres pigments biliaires : la *mésobilirubine,* le *mésobilirubinogène* (l'*urobilinogène*), la *choléprazine,* la *biliprazine,* la *bilifuchsine,* la *phylloerythrine.* De nombreuses expériences furent faites sur le vivant pour démontrer que les pigments biliaires proviennent, dans l'organisme, au cours de la dégradation de la molécule hémoglobinique. Jusqu'à présent, on n'a pu obtenir *in vitro* la transformation de l'hémoglobine ou de l'un de ses dérivés, en pigments biliaires. Pourtant, on a soutenu que, lors de l'action de l'adrénaline à la température du corps, sur du sang laqué, il se forme de la *biliverdine* et que l'on obtient la *bilirubine* en faisant agir le pyrrocatéchol sur l'hémine. Ces expériences n'ont pas été pourtant confirmées. La seule substance, pour laquelle il fut démontré qu'elle produit, au cours de sa désintégration dans l'organisme, des pigments biliaires, est l'hémoglobine. Il est pourtant possible que ces pigments se forment aussi au cours de la dégradation du cytochrome, ou aux dépens des produits résultés, dans l'organisme, de la chlorophylle ingérée.

On croyait, au commencement, que la transformation de l'hémoglobine en des pigments biliaires a lieu dans les cellules épithéliales du foie, qui les déversent après dans les canalicules

biliaires. Whipple (1922) et ses élèves se sont ralliés à cette interprétation de la fonction biligénique. Les résultats des travaux plus récents de Florentin (1924) et Rich (1925) tendent à prouver que seulement l'excrétion des pigments biliaires est effectuée par les cellules épithéliales du foie, la transformation de pigments biliaires s'accomplissant, dans les organes hémolythiques, par les cellules du système réticulo-endothélial. On rencontre ces cellules, répandues parmi les éléments propres de l'organe, dans la rate, la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, le foie, le torrent circulatoire, le tissu conjonctif, le placenta.

Les larves des Chironomidæ étant parmi les quelques Insectes, contenant dans leur organisme de l'hémoglobine, j'ai voulu étudier le tissu qui s'est spécialisé en vue de l'excrétion des produits résultés de la désintégration de ce pigment respiratoire, et la manière dont est réalisé ce processus sécrétoire. J'ai été préoccupée à déterminer la forme sous laquelle sont éliminés ces produits de désintégration, et le mécanisme de leur élimination de la circulation générale. Comme, dans un travail antérieur (paru en 1931), j'avais étudié, toujours chez les Invertébrés, le sort des produits de la dégradation de la molécule hémoglobinique ingérée dans l'organisme de la sangsue *Glossosiphoria paludosa,* j'ai voulu savoir si les processus cytologiques, conduisant à la sécrétion de ces produits, sont les mêmes chez les larves de Chironomidæ ou différents. Quoique Marguerite Comas (1927), s'occupant des pigments de cette larve, mentionne la présence de la *biliverdine* « dans les portions supérieures du corps adipeux », l'étude du mécanisme cytologique de sa production ne l'a pas tentée.

II. — *TECHNIQUE*

L'identification micro-chimique du pigment vert des larves des Chironomidæ fut faite par les méthodes de Gmélin et de Fouchet, pour la mise en évidence des pigments biliaires dans leurs solutions. Les réactions micro-chimiques réussissent parfaitement bien sur le matériel frais ou préalablement fixé, à condition toutefois d'être faites sur l'animal dilacéré, car sur l'individu intact, la cuticule empêche la pénétration suffisamment vite du réactif.

L'étude de la pigmentogénèse fut faite sur les larves vivantes et sur le matériel fixé. A cause de la coloration naturelle du pig-

ment, on peut suivre la marche de la pigmentogénèse, autant que l'évolution du tissu pigmentaire sur l'animal vivant. L'étude sur le vivant peut être poursuivie sur l'animal normal, ou après des colorations vitales. Les colorations vitales furent obtenues en laissant vivre les larves dans de l'eau de robinet, faiblement colorée par le rouge neutre, ou le bleu de Nil, bleu de méthylène, violet dahlia, vert Janus. Pour les colorations au vert Janus, on a mis des fragments dans des solutions Ringer, contenant seulement ce colorant ou bien accompagné par le rouge neutre.

Les fixations du tissu pigmentaire furent faites par des techniques nucléaires (liquide de Bouin, de Flemming, de Zenker, sublimé acétique), mais surtout par des techniques mettant en évidence les constituants protoplasmiques (méthode de Champy, la courante), ou celle à l'iodure de Hg et à acide osmique (les méthodes de Ciaccio, Benoit, Parat-Diétrich, Regaud; imprégnations par les procédés de Mann-Kopsch, de Kolatschew, de Nassonow).

Comme méthodes colorantes, j'ai employé, pour l'étude de l'anatomie générale, les méthodes courantes : hématoxyline ferrique Heidenhain-éosine, ou celle de Mallory. Comme la pigmentogénèse est un phénomène cytoplasmique, j'ai employé, pour son étude, surtout les préparations fixées par des méthodes cytoplasmiques, et colorées par la méthode donnée par Altmann et modifiée par Cowdry.

Le *vacuome,* à son état condensé, apparaît en creux, reproduisant la même forme de vacuoles que sur le vivant, sur les préparations obtenues par les fixateurs de Ciaccio, Benoit, Champy, Mann-Kopsch, Kolatschew-Nassonow. Sur les préparations imprégnées par les méthodes de Mann-Kopsch et Kolatschew-Nassonow, on constate des aspects différents, suivant la durée de l'imprégnation à l'acide osmique. Si l'imprégnation n'a duré que quelques jours, dans les vacuoles, vidées de leur contenu liquide, persiste un réseau peu abondant, correspondant aux substances, qui se trouvaient dissoutes dans le liquide vacuolaire. Les concrétions biliverdiniques, contenues dans ces vacuoles, persistent, en gardant la forme qu'elles revêtaient sur le vivant : homogènes, granulaires, irrégulières ou sphériques; leur couleur est pourtant brune olivâtre. Si la durée de l'imprégnation à l'acide osmique fut de plus longue durée, les dépôts d'osmium se forment aussi sur les parois des vacuoles, vidées de leur contenu liquide. Les vacuoles de petite et de taille moyenne, correspondant à l'état dispersé du vacuome, apparaissent sur les préparations obte-

nues par les méthodes de Ciaccio, Benoit, Champy, Mann-Kopsch et Kolatschew-Nassonow, avec la même constitution homogène que sur le vivant; seulement, elles sont colorées en brun plus ou moins verdâtre, suivant le procédé de fixation employé.

Le *chondriome* est mis en évidence, comme des granules et des filaments dispersés dans le cytoplasma péri-vacuolaire, par les méthodes de Benoit, Parat-Diétrich, et, à la suite d'une imprégnation de longue durée, par de l'acide osmique.

Les *ergastoblastes* (dictyosomes) furent obtenues, à la suite d'une longue imprégnation, par de l'acide osmique (vingt et un à vingt-six jours), par la méthode de Mann-Kopsch.

Pour la coloration des graisses, j'ai employé une solution de Soudan III dans de l'alcool à 70°. Les graisses du tissu trophique pigmentaire des larves de Chironomides à hémoglobine peuvent être colorées aussi sur le matériel frais, mais les colorations réussissent beaucoup mieux après une fixation du matériel par les liquides de Ciaccio ou de Parat-Diétrich et une post-chromisation de quelques jours.

III. — *DESCRIPTION DU TISSU A INCLUSIONS PIGMENTAIRES (ADIPEUX)*

Les inclusions pigmentaires de nature biliaire se trouvent emmagasinées, chez les larves de Chironomides à hémoglobine, dans le cytoplasma des cellules constituant le tissu, à fonctions complexes, connu sous le nom de *tissu adipeux*. Ce tissu se présente sous des aspects variés chez les différents Insectes et chez la même espèce, au cours de son évolution.

Décrit déjà en 1856, par Fabre, chez les larves de Sphégiens, le tissu adipeux des Insectes fut l'objet de nombreuses recherches. C'est ainsi que Leydig (1863), Wielowiesky (1883), l'étudient chez Corethra plumicornis; Henneguy (1897), chez les larves de Diptères; Berlèse (1889-91), chez de nombreux Insectes, parmi lesquels de nombreux Diptères; Pérez (1902-11), chez les Fourmis, les Mouches (Caliphora erythrocephala), chez les Guêpes (Polistes gallica); Mg. Hugnagel (1918), chez le Lépidoptère (Hyponomeuta padella L.); Wejdowsky (1925), chez l'Abeille; Paillot et Noël (1928), chez Bombix mori et Pieris brassica; Schneider (1928), chez les Hyménoptères; de Boisseyon (1930), chez Culex pipiens et Theobaldia annulata ;

Hosselet (1931), chez Culex pipiens et Theobaldia annulata et chez les Phryganides.

Dès Berlèse (1899-91), on distingue dans le tissu adipeux deux formes, différant par leur aspect général et occupant des situations différentes dans l'organisme. On a décrit ainsi un *tissu adipeux périphérique,* constitué par des cordons et des nappes cellulaires, situé immédiatement sous l'hypoderme et ayant une disposition segmentaire chez certaines espèces, et un *tissu adipeux interne* constitué par des cordons non segmentés et situés d'habitude dans le voisinage du tube digestif.

Chez les larves de Chironomides, j'ai observé de même, pour le tissu trophique pigmentaire correspondant au tissu adipeux des autres Insectes, qu'on peut en distinguer deux tissus différents, caractérisés par leur aspect et leurs situations. Le tissu adipeux des larves à hémoglobine est caractérisé par sa coloration naturelle verte et se présente sous deux aspects : sous la forme d'un *réseau pigmentaire périphérique,* développé dans le tégument et entre les différents organes; sous la forme de cordons pigmentaires profonds, à aspect moniliforme, situés à gauche et à droite du tube digestif. Le nombre de ces cordons longitudinaux varie d'une espèce à l'autre, mais chez la plupart il y a quatre cordons. La disposition du tissu à inclusions colorées des larves de Chironomides, et ses aspects de réseau tégumentaire et péri-organique et de cordons longitudinaux, rappellent ceux du tissu pigmentaire des larves de Simulidæ que j'ai décrits en 1928. Chez les larves ayant atteint une longueur de 7 à 8 millimètres, il arrive souvent que seulement le tissu adipeux tégumentaire de la région thoracique ait ses inclusions colorées en vert, le tissu adipeux tégumentaire de la région abdominale contenant des inclusions colorées en brun rouge (ocre) plus ou moins pâle jusqu'à jaune sale. Le plus souvent, la forme de ces inclusions pigmentaires décolorées est irrégulière. Les éléments constitutifs du réseau pigmentaire superficiel et des cordons longitudinaux profonds sont dans un état *syncitial* sur l'animal vivant et intact, tenu dans des conditions qui lui sont normales. La fixation des colorants vitaux, la dilacération des tissus, les techniques histologiques, produisent la contraction des trophocytes pigmentaires et leur individualisation.

Suivant les recherches de nombreux auteurs, le tissu adipeux a une origine mésodermique. Ce tissu peut être constitué par des éléments cellulaires de même nature, doués de la double fonction d'emmagasiner dans leur protoplasme des substances de réserve,

et d'accumuler des produits de désassimilation, ou bien par plusieurs catégories de cellules ayant chacune des fonctions différentes. C'est ainsi que Pérez (1910) chez les Muscidæ, de Boisseyon (1930) chez les Culicidæ, Hosselet (1931) chez les Culicidæ et les Phryganidæ, décrivent dans le tissu adipeux un seul type de cellules à fonctions complexes correspondant aux « trophocytes » de Berlèse. Chez les Hyménoptères, Pérez (1911), Wejdowsky (1925), Paillot et Noël (1928), Schmieder (1928), ont décrit dans le tissu adipeux plusieurs types de cellules ayant chacun des fonctions déterminées : des cellules adipeuses, des œnocytes, des cellules à bactéroïdes, cellules à urates, servant les unes comme organes de réserve, les autres de reins d'accumulation. Autant chez les Diptères que chez les Hyménoptères, parmi les éléments constitutifs du tissu adipeux s'infiltrent de nombreux leucocytes qui détruisent ce tissu par phagocytose, au moins partiellement, aux approches et pendant la nymphose. Chez les larves des Chironomides à hémoglobine, le tissu trophique pigmentaire est constitué par une seule sorte d'éléments.

La couleur du tissu pigmentaire est due à ses inclusions pigmentaires. Ce qui distingue, à première vue, les inclusions vertes du tissu pigmentaire des larves de Chironomidæ de celles contenues dans le tissu biliverdinique de la Glossosiphoria paludosa (décrit par moi en 1931), est la non-uniformité de taille. Tandis que chez cette sangsue les inclusions pigmentaires étaient approximativement de la même taille (leur diamètre variant entre 0,3 et 0,5 μ) chez les larves de Chironomides, leurs dimensions varient entre la limite de la visibilité et 2,5 μ de diamètre, atteignant parfois des dimensions encore plus grandes. Cette différence dans la taille des inclusions pigmentaires s'observe non seulement pendant les jeunes stades, lorsque la cellule contient des inclusions peu nombreuses, mais aussi dans les trophocytes qui, arrivées à la fin de leur période sécrétrice, ont le cytoplasme complètement chargé d'inclusions biliaires. Une autre différence, qu'on observe entre les inclusions biliverdiniques de la Glossosiphoria paludosa et celles de ces larves, est la tendance au fusionnement, manifestée par les inclusions pigmentaires vertes des Chironomides. On constate, en effet, qu'au cours de leur évolution normale, plusieurs inclusions pigmentaires, fusionnant leur substance, produisent des formations de plus en plus grosses. L'inclusion, résultée du fusionnement de plusieurs vacuoles plus petites, garde pour un certain temps, très court, une forme irrégulière; bientôt, régularisant son contour, elle

devient sphérique. Le fusionnement des vacuoles pigmentaires s'accomplit, normalement, dans tous les trophocytes chez les Chironomides, dès leurs plus jeunes stades, et se continue jusqu'à ce que les inclusions aient atteint certaines dimensions. Cette tendance normale au fusionnement explique la différence de taille des inclusions pigmentaires d'une même cellule. Les sphérules pigmentaires les plus volumineuses sont les plus anciennes. Chez la Glossosiphoria paludosa, on remarque aussi une tendance au fusionnement des inclusions pigmentaires, mais seulement pendant les périodes d'involution du tissu pigmentaire. Les inclusions biliverdiniques fusionnent à la suite de leur altération, et le pigment diffuse de son support dans le cytoplasme environnant.

Dans le tissu trophique périphérique, les inclusions pigmentaires sont à contenu semi-fluide et parfaitement homogène, uniformément coloré en vert. Dans la figure 1, planche I, fut dessinée une portion du tissu pigmentaire réticulé tégumentaire, vu par transparence sur l'animal vivant. Les éléments constitutifs, aplatis parallèlement à la surface du corps, sont à l'état syncytial et forment par leur ensemble un réseau pigmentaire. La forme de ce réseau n'est pas fixe, mais se modifie par les contractions de l'animal et par la contractibilité propre. Dans ce réseau sont contenues de nombreuses sphérules réfringentes colorées en vert, de dimensions variant entre la limite de la visibilité et 1,5, et quelques sphérules plus grosses, toujours réfringentes, colorées en jaune. Dans le tissu appartenant à une larve jeune, les inclusions colorées cytoplasmiques sont peu nombreuses. Les noyaux ne se distinguent pas, sur le vivant, dans les cellules jeunes ne contenant que peu d'inclusions. Avec le même aspect se présente le réseau pigmentaire péri-organique, l'aplatissement des éléments cellulaires s'effectuant parallèlement à la surface de l'organe.

Dans le tissu trophique, constituant les cordons longitudinaux moniliformes, l'aspect des inclusions pigmentaires est différent. Dans le protoplasme des éléments constitutifs, toujours à l'état syncytial, on observe des vacuoles, de dimensions différentes, qui dans un liquide incolore contiennent des inclusions vertes, d'une consistance à peu près solide, irrégulières, sphériques ou granulaires. Les inclusions vertes sont animées de mouvements, tournant autour d'elles-mêmes ou se déplaçant à l'intérieur du liquide vacuolaire. A côté des inclusions liquides, renfermant des concrétions pigmentaires vertes, il existe dans les cordons longitudi-

naux moniliformes, surtout dans les portions rétrécies, de nombreuses sphérules à contenu homogène, uniformément colorées en vert, dont les dimensions varient entre celles de la limite de visibilité de 1 μ diamètre, en tout semblables à celles contenues dans le tissu pigmentaire superficiel. Les vacuoles liquides, à inclusions pigmentaires, peuvent atteindre approximativement les dimensions d'une trophocyte, son diamètre mesurant parfois jusqu'à 12 μ. En effet, dans les trophocytes pigmentaires, arrivées au terme de leur évolution, l'entier protoplasme est occupé par une ou quelques grosses vacuoles, enveloppées dans une mince couche cytoplasmique abritant le noyau enclavé entre les vacuoles ou repoussé vers la périphérie par le vacuome hypertrophié. Dans la figure 11, planche IV, fut représentée une portion d'un cordon longitudinal moniliforme d'une jeune larve, examiné par transparence sur le vivant. Dans la portion rétrécie, on observe quelques sphérules homogènes, uniformément colorées en vert, identiques à celles du réseau pigmentaire tégumentaire. Dans le reste du cordon, on trouve des vacuoles qui, dans un contenu liquide et incolore, renferment des masses vertes granulaires ou homogènes, denses.

Autant dans les trophocytes superficielles que dans celles des cordons longitudinaux, on rencontre des inclusions de couleur jaune se présentant comme des sphérules réfringentes, dont le diamètre peut atteindre 4,5 μ. Rares dans les cordons longitudinaux, les sphérules réfringentes jaunes sont parfois assez nombreuses dans le tissu trophique superficiel. La masse totale des sphérules jaunes, contenue dans une cellule trophique, est pourtant de beaucoup inférieure à la masse de la totalité des inclusions vertes. Assez rares chez les larves typiques, le nombre des sphérules jaunes augmente, dans les trophocytes périphériques, dans la période précédant la nymphose. Dans le tissu trophique profond, les sphérules jaunes ne sont jamais nombreuses.

Les noyaux du tissu trophique superficiel peuvent devenir visibles sur le vivant, dans les chromatocytes plus évoluées, dont le protoplasme s'est chargé de nombreuses inclusions. La place, occupée par le noyau, apparaît sur le vivant, comme un espace clair dépourvu d'inclusions, sans qu'on puisse apercevoir les éléments nucléaires. A la périphérie du noyau, les inclusions sont plus nombreuses, attirées par sa sphéricité. Dans la figure 2, planche I, fut dessinée une portion du réseau trophique tégumentaire d'une larve plus évoluée. Par comparaison avec la figure I, on peut constater que la quantité des inclusions pig-

mentaires a augmenté, le cytoplasme incolore étant réduit à la couche enveloppant chacune des sphérules incolores. La place occupée par le noyau apparaît en clair. Les noyaux ont une forme ovale, leur D mesurant 6 à 7,5 μ; leur d, 5 à 6,5 μ. Le noyau est assez volumineux en comparaison du volume total de l'élément pigmentaire. Dans les cordons longitudinaux, à cause de la forme globuleuse des éléments constitutifs, les noyaux ne sont pas visibles sur le vivant dans le tissu normal. Après des colorations vitales prolongées, certains des corpuscles nucléaires apparaissent colorés, ce qui fait que les noyaux occupant une position superficielle deviennent visibles. Sur le matériel fixé, les noyaux des cordons moniliformes ont une forme irrégulière, ramifiée, étant déformés à la suite de la pression exercée sur eux par les vacuoles hypertrophiées.

IV. — *LES PROPRIÉTÉS DU TISSU TROPHIQUE PIGMENTAIRE*

Les inclusions colorées en vert, celles contenues dans le tissu périphérique, comme celles des cordons longitudinaux, sont constituées par de la *biliverdine*. Elles donnent les réactions caractéristiques de Gmélin et Fouchet. La réaction Gmélin réussit en traitant directement les tissus pigmentaires par de l'acide azotique, et peut être poursuivie au microscope. On peut obtenir, avec le tissu pigmentaire de ces larves, une très belle réaction colorée, la gamme colorée, apparue au cours de l'action de l'acide azotique sur le noyau tétrapyrrolique, étant riche et les changements de colorations se succédant lentement. La réaction colorée dure huit à dix minutes à partir du moment où on observe le premier changement dans la coloration du pigment. Vu qu'à cause de la cuticule les réactifs pénètrent trop lentement, la réaction doit être réalisée sur des larves dissociées dans de la solution Ringer. Au contact de l'acide azotique, le pigment devient vert bleuâtre, de plus en plus bleu jusqu'au bleu foncé, violet, de plus en plus rougeâtre jusqu'au rouge lie de vin, rouge, rouge brique, orange, jusqu'à ce que le tissu acquière une coloration brun pâle (couleur de tous les tissus traités par de l'acide azotique). Les sphérules jaunes ne donnent aucune réaction colorée avec l'acide azotique.

En faisant vivre des larves dans des solutions diluées de colo-

rants vitaux, on constate que les inclusions biliverdiniques fixent le rouge neutre, le bleu de Nil, le bleu de méthylène, le violet dahlia. Le colorant, étant emmagasiné le plus vite sur les inclusions vertes des Chironomides, est le rouge neutre. Tandis que le rouge neutre colore les inclusions pigmentaires des trophocytes au bout d'une demi-heure, le bleu de méthylène ne les colore qu'après six à sept heures. Les larves de Chironomides tolèrent le mieux, en des solutions diluées, leur séjour dans des solutions de bleu de méthylène; elles s'accommodent moins bien de la pénétration dans leur organisme du rouge neutre et du violet dahlia; le moins bien supporté est le bleu de Nil.

Après quelques heures de séjour des larves, même dans des solutions à peine teintées par des colorants vitaux, le tissu trophique pigmentaire perd son caractère syncytial ; ses éléments constitutifs, en se contractant, retirent leurs prolongements qui les unissaient en un réseau. Le même aspect d'éléments individualisés est présenté par les trophocytes sur le matériel dissocié ou fixé. *Les trophocytes tégumentaires, colorées vitalement ou fixées, sont individualisées, à forme globuleuse,* et l'étendue occupée par ce tissu est moindre.

Dans le tissu trophique réticulé, le colorant vital colore uniformément les inclusions biliverdiniques qui sont rouge lie de vin dans le cas du rouge neutre, d'un vert bleu intense pour le bleu de méthylène, d'un bleu intense après le bleu de Nil, violet bleuâtre après le violet dahlia. Dans le tissu trophique, occupant les cordons longitudinaux moniliformes, on observe, dans les premiers stades de l'emmagasinement du colorant, la coloration uniforme du contenu liquide des vacuoles. Mais, plus tard, le liquide vacuolaire se décolore de plus en plus, la substance colorante se localisant exclusivement sur l'inclusion biliverdinique. Dans le cas de grosses vacuoles, le liquide vacuolaire se colore d'abord faiblement et non uniformément, pour se décolorer plus tard complètement, le colorant étant fixé par l'inclusion pigmentaire. Le contenu liquide des vacuoles évoluées ne se colore plus du tout, le colorant vital se localisant, dès l'abord, sur les inclusions biliverdiniques.

On constate, *à la suite de l'action des colorants vitaux, que la tendance au fusionnement des vacuoles biliverdiniques est beaucoup accentuée,* autant dans le tissu pigmentaire réticulaire que dans les cordons moniliformes. Les inclusions pigmentaires contenues dans le tissu trophique profond deviennent plus visibles, vu leur coloration plus accentuée et leur augmentation

de volume. Il apparaît aussi dans le protoplasme de petites vacuoles, à peine distinctes par les systèmes optiques les plus forts, qui ne pouvaient être aperçues avant la fixation du colorant. Dans la figure 13, planche VI, fut dessinée par transparence une portion du réseau trophique tégumentaire d'une larve qui resta vingt minutes dans une solution diluée de rouge neutre. On observe, à côté des petites vacuoles, à la limite de la visibilité, des agrégats de petites vacuoles en plein procès de fusionnement. Ces agrégats de sphérules pigmentaires sont animés de mouvements prononcés d'ensemble, tournant sur eux-mêmes et se déplaçant. Après un certain temps, les vacuoles, entrant dans la constitution d'un agrégat, fusionnent leur substance en une masse commune qui, régularisant son contour, devient sphérique. Le procès de fusionnement continue jusqu'à ce que les sphérules biliverdiniques atteignent certaines dimensions déterminées.

Les colorants vitaux ne se fixent pas sur les sphérules, naturellement colorées en jaune, du tissu trophique des Chironomides.

Faisant vivre les larves dans des solutions aqueuses, très diluées de vert Janus, ou des fragments de tissus dans des solutions Ringer contenant du vert Janus, la couleur des inclusions biliverdiniques et des sphérules jaunes ne change pas. Dans le protoplasme de ces trophocytes, je n'ai réussi à mettre en évidence, par le vert Janus, aucun autre élément figuré. Le chondriome de ces trophocytes ne se colore pas par le vert Janus, employé seul ou, en double coloration, associé à du rouge neutre, même si l'on a eu soin de faire varier le *p*H.

Les *sphérules jaunes* du tissu trophique des larves de Chironomides sont de nature *lipo-protéique*. En effet, sur le matériel fixé par des techniques mitochondriales, elles prennent la fuchsine acide, propriété due à leurs constituants protéiques. Elles se colorent aussi en orange intense par le Soudan III, sans aucne fixation préalable, ce qui indique leur constitution lipoïdique. Elles sont dissoutes par l'alcool absolu; pour être préservées, elles doivent être insolubilisées par une post-chromisation, ultérieure aux fixations. Traitées par des vapeurs d'acide osmique, les sphérules lipo-protéiques jaunes deviennent brunes. Sur le matériel imprégné par de l'acide osmique, les sphérules jaunes, quoique fortement noircies, ne sont pas complètement insolubilisées, car elles disparaissent au cours des manipulations de coloration des tissus, la place occupée par elles

apparaissant comme des excavations creusées dans le cytoplasme. Par la méthode de Parat-Dietrich pour la coloration des lipoïdes, dans laquelle, après une fixation par le Zenker-formol, on soumet les tissus à une post-chromisation à 40° pendant un jusqu'à quelques jours, les lipoïdes insolubilisés se colorent par le Soudan III, en solution alcoolique à 70°, en rouge vermillon brillant. Les sphérules jaunes des trophocytes des Chironomides ont donc une constitution complexe, dans laquelle entrent des lipoïdes et des protéides.

Contrairement aux sphérules biliverdiniques, assez résistantes aux différentes manipulations histologiques, les sphérules lipo-protéiques jaunes sont détruites par la majorité des techniques, n'étant préservées que par des méthodes spéciales.

La couleur naturelle jaune des sphérules lipo-protéiques est due aux composés carotinoïdes, d'origine alimentaire, dissous dans leur substance lipo-protéique. En effet, si l'on ajoute aux fragments de ce tissu une goutte de solution iodo-iodurée, les sphérules jaunes se colorent en brun violet, réaction qui indique, suivant Verne, la présence des carotinoïdes. La coloration disparaît à la chaleur et réapparaît par refroidissement. Pour obtenir à nouveau la coloration, on doit ajouter une nouvelle quantité de solution iodo-iodurée.

Les sphérules biliverdiniques sont préservées par les méthodes fixatives employant des liquides chromiques et osmiques. A la suite de l'action du bichromate de K de l'acide chromique, le pigment étant oxydé, les sphérules biliverdiniques perdent leur forte réfringence et deviennent jaune brunâtre foncé. L'acide osmique leur communique une couleur brun olivâtre, propriété caractéristique du pigment biliverdinique reconnue, dès 1919, par El Diwany, laquelle ne devient jamais noire, n'importe la durée de l'osmiquation du matériel.

Toutes les techniques fixatrices produisent une forte contraction des chromatocytes, plus accentuée dans le cas du tissu trophique réticulé. Le volume des vacuoles biliverdiniques et des sphérules lipo-protéiques est plus petit sur les préparations histologiques que sur le vivant.

V. — *LES ASPECTS MORPHOLOGIQUES DES PHÉNOMÈNES SÉCRÉTOIRES DANS LES TROPHOCYTES PIGMENTAIRES*

Dans le groupe des Diptères, chez la Mouche Calliphora erythrocephala, Pérez (1910) distingue, dans le tissu adipeux, un seul type cellulaire qui se présente avec le même aspect dans le tissu périphérique et dans le tissu profond. Dans le protoplasme de ces éléments, dénommés trophocytes par Berlèse, s'accumulent deux sortes d'inclusions : des *sphérules* grasses osmiophiles et des *sphérules albuminoïdes,* éosinophiles constituant une réserve pour l'animal. La quantité respective de ces deux sortes d'inclusions de réserve est inversement proportionnelle. Les cellules adipeuses jeunes contiennent exclusivement des sphérules grasses. Au début de la nymphose, lorsque les organes se détruisent par hystolyse, les trophocytes commencent à emmagasiner, sous la forme d'inclusions albuminoïdes, les matérieux libérés lors de la destruction des tissus; à mesure que le nombre des sphérules albuminoïdes augmente dans le protoplasme, les sphérules grasses disparaissent. Plus tard, quand, au cours de la métamorphose, les trophocytes solubilisent leurs réserves pour les céder aux différents tissus en reconstitution, on constate qu'à mesure que les inclusions albuminoïdes sont digérées, apparaissent d'autres sphérules grasses. Celles-ci ne résultent pas de la transformation directe des inclusions albuminoïdes, mais se déposent dans le cytoplasme environnant. Pour Pérez, la trophocyte des Muscidæ est donc capable de synthétiser des inclusions grasses, aux dépens du matériel dérivé des inclusions albuminoïdes, qui restent pour un certain temps dans le protoplasme, pour être à leur tour libérées, sous une forme soluble, dans la circulation générale. Les inclusions albuminoïdes éosinophiles n'ont pas simplement une composition pure albuminoïde, mais une constitution complexe rappelant celle des globules vitellins. Les trophocytes, constituant le tissu adipeux de Calliphora erythrocephala, fonctionnent donc comme des organes de réserve, dans leur protoplasme s'accumulant des produits que l'animal peut utiliser. A côté de la *fonction de réserve,* les trophocytes de cette Mouche remplissent aussi une *fonction excrétrice* servant de rein d'accu-

mulation temporaire pour les urates. A l'intérieur des inclusions albuminoïdes se déposent des concrétions d'urates, qui commencent à s'accumuler dès le début de la nymphose, lorsque l'élimination des urates à l'extérieur ne peut être effectuée par les tubes de Malpighi. L'apparition des concrétions uriques, à l'intérieur des sphérules albuminoïdes, communique à celles-ci l'aspect de *pseudo-nucleis*, nom sous lequel ces formations furent décrites par Berlèse.

Il résulte donc que, suivant Pérez, les trophocytes du tissu adipeux des Muscidæ ont le rôle d'emmagasiner dans leur protoplasme les substances s'accumulant dans le sang en excès : les graisses et les substances albuminoïdes constituant les réserves de l'animal, et les urates représentant ses produits d'excrétion. La cellule adipeuse est capable de remettre à nouveau dans la circulation les substances emmagasinées dans son protoplasme. C'est ainsi qu'au cours de l'histogénèse des organes imaginaux, les trophocytes redissolvent les inclusions figurées élaborées, cédant leur matériel aux organes en reconstitution. Elles redissolvent aussi les urates accumulés dans les inclusions albuminoïdes et, les remettant dans la circulation, ceux-ci sont éliminés par les tubes Malpighi, lorsque ceux-ci reprennent leur activité fonctionnelle. Les phénomènes de redissolution des inclusions protoplasmiques emmagasinées s'effectuent seulement dans ceux des trophocytes larvaires, qui persistent chez l'adulte. Les trophocytes détruites au cours de la nymphose sont englobées par les leucocytes phagocytaires, dans le protoplasme desquelles les inclusions des cellules adipeuses sont digérées.

Chez les Hyménoptères, Pollistes gallica, Pérez (1911) trouve, dans le tissu adipeux périphérique, un seul type de cellules fonctionnant seulement comme organes de réserve, et, dans le tissu adipeux profond, 3 catégories : des éléments identiques à ceux du tissu adipeux périphérique, des cellules à urates fonctionnant comme cellules rénales de type accumulatif, des œnocytes. Les cellules, fonctionnant comme organes de réserve, accumulent, dans leur protoplasme, d'abord des sphérules grasses, et plus tard des sphérules albuminoïdes.

Les dernières recherches, concernant le tissu adipeux des Diptères, furent faites par de Boisseyon (1930) et Hosselet (1931), le premier chez Culex pipiens et Theobaldia annulata; le second, en plus de ces deux formes, étudia aussi les Phryganides. Les cellules constituant le tissu adipeux de ces larves sont d'un seul type, analogue à celui trouvé par Pérez chez Calliphora. Elles

contiennent dans leur protoplasme des sphérules grasses, des globules de nature albuminoïde et des grains d'excrétion de nature purinique, colorés naturellement en jaune. Chez les Phryganides, Hosselet décrit, dans les cellules adipeuses: des vacuoles incolores, de nature albuminoïde; des vacuoles colorées en vert bleuâtre, constituées par un pigment différent de la chlorophylle, mais correspondant probablement à un de ses dérivés ; des vacuoles de couleur jaune verdâtre, contenant des graisses neutres. Toutes ces vacuoles auraient une origine chondriosomique.

Chez les larves de Chironomides à hémoglobine, nous avons vu que le tissu *trophique superficiel,* comme le *profond,* sont constitués par une seule catégorie d'éléments, différant pourtant par la forme de leur corps cellulaire et par l'aspect morphologique des inclusions contenues. Globuleuses en profondeur, les trophocytes deviennent aplaties, étendues en un seul plan, lorsqu'elles arrivent à la périphérie. Les trophocytes périphériques, comme celles contenues dans les cordons longitudinaux moniliformes, contiennent les mêmes produits figurés, résultat de leur métabolisme analogue : des *inclusions d'excrétion,* constituées par de la *biliverdine* et des *inclusions de réserve,* de nature *lipo-protéique.*

Le mécanisme cytologique de l'élaboration des inclusions dans les trophocytes du tissu adipeux, ne fut étudié que par les auteurs récents. En ce qui concerne la graisse, les auteurs sont d'accord pour lui reconnaître une origine mitochondriale : Wejdowsky (1925) chez l'Abeille, Paillot et Noël (1928) chez Pieris brassicæ, Hosselet (1931) chez Theobaldia annulata. Les globules albuminoïdes peuvent aussi avoir, suivant les auteurs, une origine chondriosomique. Paillot et Noël (1928) croient que les grandes plastes albuminoïdes, existant dans les trophocytes du tissu adipeux de Pieris brassicæ à la fin de la période larvaire, ont une origine chondriosomique. Hosselet (1931), chez Theobaldia annulata, trouve dans les cellules adipeuses deux types de chondriome : un *chondriome filo-réticulaire,* dans les mailles duquel est sécrétée la graisse, et un *chondriome filamenteux* qui a la tendance de se résoudre en grains, qui, s'accroissant, se transforment en des plastes albuminoïdes. Pour Nakahara (1917), dans le tissu adipeux se produiraient des émissions nucléaires qui, arrivées intra-cytoplasmiques, évoluent en granules de nature albuminoïde.

Dans les trophocytes pigmentaires des Chironomides à hémoglobine, on constate que les globules réfringents, de *nature lipo-*

protéique, colorés en jaune, sont élaborés sur des plastes de nature chondriosomique. Le chondriome de ces cellules, quoique moins abondant que dans d'autres types cellulaires doués de fonctions sécrétrices, consiste en des filaments et granules situés dans le cytoplasme péri-vacuolaire. Les filaments se résorbent en granules qui évoluent en des plastes fuchsinophiles de plus en plus volumineuses, de constitution lipo-protéique. Je n'ai pas trouvé le chondriome filo-réticulé décrit par Hosselet dans les trophocytes de Theobaldia annulata. Sur les préparations obtenues par la méthode Diétrich-Parat, et colorées par le Soudan III, le chondriome apparaît faiblement coloré en rouge vermillon. Beaucoup mieux conservé, on le trouve sur les préparations fixées par le mélange de Benoit, ou même sur les préparations fixées au Zenker-formol et post-chromisées, mais colorées par la méthode Cowdry. Le chondriome apparaît sur ses préparations (fig. 18 et 19, pl. VII) comme des filaments et des grains. Ceux-ci, en s'accroissant et en se modifiant, se transforment en des plastes *(p. f.),* fuchsinophiles représentant les globules lipo-protéiques colorés naturellement en jaune par des composés carotinoïdes d'origine alimentaire. Après les imprégnations à l'acide osmique, les globules lipo-protéiques acquièrent une coloration noirâtre, mais ils disparaissent lors de leur séjour dans l'alcool, la place occupée par eux apparaissant comme des excavations du cytoplasme (*s. l.,* dans la fig. 4, pl. II).

En ce qui concerne l'origine des corpuscules cristalloïdes, de nature excrétrice, les auteurs ont des opinions différentes. Paillot et Noël (1928), chez Pieris brassicæ, croient que les corpuscules cristalloïdes, colorés sur le vivant en jaune, n'apparaissent qu'au cours de la nymphose et qu'ils représentent des formations exclusivement cytoplasmiques. Hollande est d'avis que, chez la Vanessa io et Vanessa urticæ, ils dérivent des inclusions albuminoïdes péri-nucléaires à la suite de leur transformation en urates sous l'influence des ferments sécrétés par le noyau. Les inclusions albuminoïdes périnucléaires seraient dérivées du matériel nucléaire chromatinique, arrivé intra-cytoplasmique à la suite d'émissions de blocs de chromatine. De Boisseyon, chez Culex pipiens, trouve des granules de nature purinique, dans les cellules adipeuses, même chez les larves jeunes, et croit qu'ils sont le résultat des émissions de substances nucléolaires dans le cytoplasme. Hosselet (1931), quoiqu'il ne veuille pas reconnaître à ces granulations, de nature purinique, une origine nucléolaire, faisant remarquer que le nucléole acidophile de

ces cellules augmente de volume après l'apparition de ces grains dans le cytoplasme et non avant, leur attribue pourtant toujours une origine nucléaire. C'est ainsi que, chez Theobaldia annulata, Hosselet croit qu'aux dépens des substances dialysables et des ferments, sécrétés par le noyau, prendraient naissance, dans le cytoplasme péri-nucléaire, des inclusions de nature excrétrice, colorées naturellement en jaune. D'ailleurs, pour Hosselet, tous les produits figurés du cytoplasme, inclusivement le chondriome, s'organiseraient sur le compte des substances dialysables sécrétées par le noyau. Les inclusions jaunes, chez les larves de Theobaldia annulata, apparaissent dès les stades les plus jeunes de la cellule, lorsque, dans le cytoplasme, ne s'est pas encore accumulé aucun autre produit figuré. Petites au début, et péri-nucléaires, elles parcourent le cytoplasme, se dirigeant vers la périphérie; pendant ces migrations, elles augmentent de volume, fusionnant plusieurs en une masse commune et se transformant en quelques très gros globules, colorés naturellement en jaune. Arrivés à la périphérie, ces globules sont constitués par une substance dialysable, disparaissant lors des manipulations histologiques et laissant à leur place des excavations creusées dans le cytoplasme, lesquelles contiennent à leur intérieur un corpuscule cristalloïde qui représente la substance non dialysable de ces globules jaunes. Ces corpuscules cristalloïdes persistent longtemps à la périphérie des cellules situées sur les bords des nappes adipeuses, disposition qui suggère à Hosselet l'idée que les grains de nature purinique sont redissous, avec le temps, dans le liquide cavitaire. Hosselet croit que toutes les cellules adipeuses passent primitivement par le stade décrit pendant lequel elles accumulent dans leurs protoplasmes des corpuscules cristalloïdes pigmentaires, d'origine nucléaire, qui doivent être expulsés pour que la cellule puisse continuer son activité. Cette expulsion aurait comme résultat une sorte d'épuration du noyau de certaines substances qui pourraient gêner son fonctionnement ultérieur. Je ne puis apprécier dans quelle mesure les phénomènes décrits par Hosselet correspondent à la réalité, mais je crois qu'il se trompe lorsqu'il attribue aux corpuscules cristalloïdes pigmentaires une origine nucléaire (d'ailleurs basée sur la simple supposition que le noyau des cellules adipeuses serait intoxiqué par certaines substances dès le début de leur différenciation). De même, je ne comprends pas pourquoi, après avoir reconnu à ces formations la tendance au fusionnement et la propriété d'accumuler du pigment, qui se sépare ultérieurement en une substance

dialysable et une substance figurée, il n'a pas rapproché ses constatations des phénomènes observés dans la cellule végétale (élucidés grâce aux recherches de Dangeard et de Guilliermond) et n'a pas attribué, à ces inclusions d'excrétions pigmentaires, une origine vacuolaire. En tout cas, l'auteur se déclare catégoriquement contre la possibilité d'une origine chondriosomique, car il soutient que, pendant le stade des expulsions nucléaires, le chondriome n'est pas encore constitué.

Mes observations m'ont démontré que, *chez les larves de Chironomides à hémoglobine, le pigment biliverdinique est sécrété à l'intérieur d'un vacuome typique, analogue à celui décrit dans la cellule végétale*. Dans le cytoplasme des trophocytes apparaissent des inclusions pigmentaires, contenant de la biliverdine, du moment où elles deviennent visibles, car elles sont colorées en vert. Ces sphérules biliverdiniques, à aspect homogène, augmentent de volume par deux procédés : accroissement individuel, fusionnement avec les éléments de même nature. La marche des phénomènes sécréteurs diffère pourtant dans les chromatocytes périphériques et dans les chromatocytes des cordons longitudinaux péri-intestinaux.

Dans les trophocytes périphériques, le fusionnement des vacuoles continue jusqu'à ce que les sphérules atteignent certaines dimensions (3,5 μ à 4 et même 5 de diamètre) suivant l'individu. Les sphérules ayant atteint cette taille maximale ne fusionnent plus, car elles se trouvent en équilibre avec les autres formations de même nature. Le vacuome reste donc à l'état dispersé toute la vie de la trophocyte, son protoplasme se chargeant, à mesure qu'elle avance en âge, de nombreuses sphérules biliverdiniques homogènes dont les dimensions varient entre certaines limites.

Sur le matériel fixé, les inclusions pigmentaires du tissu trophique périphérique gardent leur même constitution homogène que sur le vivant. Un effet de tous les fixateurs sur le tissu trophique, plus accentué pour le tissu réticulé, est la forte contraction des cellules. Les trophocytes se présentent sur les préparations comme des éléments individualisés, globuleux. Dans la figure 16, planche VI, fut représentée une portion du réseau trophique tégumentaire fixé par la méthode de Ciaccio et coloré par la fuchsine acide vert de méthyle. Le vacuome, représenté par les inclusions biliverdiniques, brunifiées à la suite de l'action du bichromate, se présentent avec le même aspect que sur le vivant : des sphérules de dimensions variées, mais dont le

volume est moindre que sur le vivant. A la suite des imprégnations par de l'acide osmique, les sphérules biliverdiniques du tissu trophique périphérique, correspondant à un vacuome en état de dispersion, se présentent avec le même aspect homogène, leur couleur étant plus foncée, vu leur imprégnation par l'osmium (fig. 4, pl. II).

Dans le tissu trophique profond, les sphérules pigmentaires continuent à fusionner, jusqu'à ce que toutes les vacuoles d'une même cellule s'agglomèrent en une ou quelques grosses vacuoles. Comme dans la cellule végétale, le contenu de ces grosses vacuoles se sépare en une portion fluide et incolore, qui ne persiste pas sur les préparations histologiques, et un gel pigmentaire, constitué par de la biliverdine, qui est insolubilisé par la plupart des techniques histologiques (fig. 17 et 19, pl. VII). Dans la figure 17, planche VII, fut dessinée une portion d'un cordon longitudinal, contenant des éléments vacuolaires encore jeunes, fixé par le liquide de Ciaccio et coloré par le procédé de Cowdry. Dans un cytoplasme basophile sont creusées de nombreuses vacuoles vidées de leur contenu dialysable, et contenant des corpuscules biliverdiniques brunifiés, lors de leur oxydation par le bichromate de K du liquide fixateur. Ces corpuscules sont homogènes ou granulaires et sont d'autant plus volumineux, ou plus nombreux, que la vacuole les emmagasinant est plus grosse. On observe de nombreux fusionnements de vacuoles voisines, dans les chromatocytes situées en *(A.)*. Dans la région *(B.)*, les vacuoles sont parfaitement individualisées; le fusionnement des vacuoles, observable en *(A.)*, n'est pas un effet de la fixation. Dans le cytoplasme, on observe aussi des corpuscules fuchsinophiles, correspondant à des ergastoblastes imparfaitement fixés. Dans les trophocytes arrivées au terme de leur période sécrétoire, dont le vacuome hypertrophié au maximum a atteint son maximum de condensation, le noyau est déformé et enclavé entre les vacuoles ou rejeté vers la périphérie, le cytoplasme incolore étant réduit à une mince couche péri-vacuolaire.

A la suite de la fixation et de l'imprégnation par l'acide osmique, suivant le procédé de Nassonow, le tissu trophique est bien conservé, mais les vacuoles du tissu profond sont déformées. Les corpuscules biliverdiniques acquièrent une coloration gris foncé. Dans le cytoplasme bordant les vacuoles, on observe de nombreuses petites granulations, à la limite de la visibilité, colorées en gris clair. Il est probable que ces granulations représentent un chondriome, à l'état de repos fonctionnel. Elles se

colorent par la fuchsine acide. Sur les préparations, colorées par la méthode Cowdry, il existe dans les vacuoles un délicat réseau coloré en vert, résultat de la coagulation des substances qui se trouvaient dissoutes dans le liquide vacuolaire.

Sur les préparations imprégnées par de l'acide osmique, il arrive souvent, dans le tissu trophique profond, que l'osmium se dépose à la limite des vacuoles et du cytoplasme. Le vacuome apparaît sur ces préparations avec les parois épaissies et noircies. Ce dépôt d'osmium se réalise souvent seulement sur des portions de la paroi vacuolaire et se continue à l'intérieur de la vacuole sous la forme d'un réseau irrégulier et peu abondant. Comme le vacuome est dépourvu d'une paroi propre, cette réduction de l'acide osmique a lieu en réalité à la limite de la phase aqueuse vacuolaire et de la phase colloïdale cytoplasmique, le résultat de ce dépôt étant l'apparition d'une paroi vacuolaire. Ces aspects de vacuoles à parois imprégnées ne doivent pas être homologués aux ergastoblastes (dictyosomes), comme essayèrent de nous démontrer les recherches de Parat et de ses collaborateurs (1924-28). Les formations ergastoblastiques apparaissent, lors des imprégnations osmiques, avec un aspect totalement différent, impossible à confondre avec celui des vacuoles imprégnées. Les ergastoblastes apparaissent comme des corpuscules discoïdes, de volume à peu près identique, constitués par une portion périphérique chromophylle, d'épaisseur uniforme, et un contenu chromophobe uniformément homogène, ne contenant aucune inclusion figurée dans les trophocytes biliverdiniques étudiées.

Dans la figure 9, planche III, fut représentée une portion d'un cordon moniliforme contenant un vacuome jeune, imprégné par le procédé Mann-Kopsch. L'osmium fut réduit par les constituants du vacuome se déposant à la limite des vacuoles et du cytoplasme. Ce dépôt est pourtant irrégulier, les parois résultantes étant incomplètes et d'épaisseur variable. Il est très facile de se rendre compte que le dépôt d'osmium se fit à l'intérieur de « vacuoles » vidées de leur contenu dialysable. Les corpuscules gris intra-vacuolaires correspondent aux corpuscules de pigment biliverdinique.

La figure 7, planche III, et la figure 10, planche IV, représentent une portion d'un cordon moniliforme occupée toujours par un vacuome jeune, mais dont l'imprégnation par l'acide osmique, suivant le procédé Mann-Kopsh, a conduit à un autre résultat. L'osmium fut à peu près exclusivement réduit par les

ergastoblastes *(dictyosomes)*. Ceux-ci se présentent comme des lamelles enroulées, constituées par une portion périphérique chromophylle *(a.)* et une portion centrale chromophobe *(b.)*. L'écorce chromophylle des ergastoblastes a une épaisseur uniforme et une constitution homogène étant uniformément imprégnée par l'osmium. Les ergastoblastes sont appliqués à la surface des vacuoles, réalisant ainsi, dans ce cas aussi, le couple *ergastoblastes + vacuome*, décrit par D. Voinov (1927) dans les éléments sexuels mâles de Notonecta glauca. Dans les trophocytes des larves de Chironomides, les ergastoblastes sont de dimensions réduites. Il est probable que le facteur actif dans les phénomènes sécréteurs, qui ont pour résultat l'accumulation de pigment biliverdinique, est, dans ces trophocytes aussi, le couple *ergastoblastes + vacuome*. Pourtant, les produits sécrétés n'apparaissent pas sous une forme figurée, d'abord à l'intérieur des ergastoblastes, pour passer ensuite dans le vacuome, comme dans le cas des éléments sexuels de Notonecta glauca, car dans ces trophocytes le noyau tétra-pyrrolique apparaît pour la première fois, sous une forme figurée et colorée, dans les vacuoles. A moins que les vacuoles elles-mêmes ne soient pas un produit d'élaboration ergastoblastique.

De la description précédente, il résulte que, dans les trophocytes étudiées, il se passe deux catégories de phénomènes sécrétoires, qui produisent dans le protoplasme de ces éléments deux catégories d'inclusions figurées : *des inclusions biliverdiniques de nature excrétrice*, et *des inclusions de réserve*, représentées par les *sphérules lipo-protéiques*. De ces deux catégories d'inclusions, celles qui, par leur masse totale, sont les plus importantes (surtout dans les trophocytes profondes), sont les inclusions biliverdiniques. Leur sécrétion imprime aux trophocytes des larves des Chironomides à hémoglobine, les caractères de chromatocytes de type excréteur accumulatif. *Les constituants protoplasmiques, par le fonctionnement desquels s'accumulent dans ces trophocytes les inclusions biliverdiniques et les sphérules lipo-protéiques, sont le couple ergastoblastes + vacuome et l'appareil chondriosomique*. Le pigment biliverdinique s'accumule dans le vacuome de la cellule par l'activité du couple ergastoblastes + vacuome, les inclusions lipo-protéiques sont sécrétées sur des plastes d'origine chondriosomique. Il résulte que *le constituant protoplasmique, qui, par son hypertrophie, accomplit une activité prépondérante*, surtout dans les trophocytes profondes, est le *couple ergastoblastes + vacuome*.

Il existe une différence, en ce qui concerne la disposition du vacuome, entre le tissu trophique périphérique et le tissu profond. Le vacuome, dans les trophocytes périphériques, reste toute la vie à l'état dispersé, tandis que l'évolution normale du vacuome des trophocytes profondes conduit à la condensation de ses éléments, primitivement isolés, dans quelques grandes formations vacuolaires, état qui rappelle la disposition du vacuome dans la cellule végétale. Dans les volumineuses vacuoles du tissu trophique profond, il se produit une séparation du contenu, primitivement homogène, en une substance dialysable et un gel pigmentaire.

La meilleure preuve que les vacuoles liquides et incolores à inclusions biliverdiniques du tissu profond dérivent des vacuoles, primitivement homogènes, nous la trouvons dans la constitution homogène du vacuome condensé du tissu trophique profond des autres espèces de Chironomides à hémoglobine, où les dérivés biliaires de celles-ci apparaissent, dans les chromatocytes, sous la forme figurée de *bilirubine*. Dans le tissu trophique superficiel de ces larves, le vacuome est toujours à l'état dispersé, coloré en brun par de la bilirubine. Le vacuome du tissu trophique profond, quoique à l'état condensé, constitué par des vacuoles atteignant des dimensions voisines de celles du noyau, se présente avec un contenu complètement homogène et uniformément coloré en brun. Dans le cas de ces larves, le vacuome condensé garde sa constitution homogène de l'état dispersé, la substance pigmentaire étant uniformément répandue parmi les autres substances entrant dans la constitution des vacuoles.

Dans la figure 5, planche II, on a dessiné par transparence une portion d'un cordon moniliforme d'une larve contenant dans son tissu trophique des inclusions bilirubiniques. A la place des grandes vacuoles liquides et incolores à inclusions biliverdiniques des autres larves, on observe des vacuoles brunes *(v. p. b.)*, à contenu homogène. Les vacuoles brunes donnent la réaction colorée de Gmélin, pour l'identification des pigments biliaires. Dans la figure 5 fut représentée aussi une portion du tissu trophique réticulé, situé dans un plan supérieur au cordon, pour faire ressortir la différence existant entre les tailles respectives des inclusions brunes, homogènes, que ces deux tissus contiennent.

VI. — *L'ÉVOLUTION DE LA TROPHOCYTE PIGMENTAIRE*

Suivant tous les auteurs, le tissu trophique, désigné généralement par le nom de tissu adipeux, se différencie aux dépens du feuillet mésodermique. De Boisseyon (1930), Hosselet (1931), chez les Culicidæ, croient que le tissu adipeux a son origine dans *les petites initiales mésodermiques* collées à la face interne de l'hypoderme, qui, proliférant, forment des nappes constituées par une seule couche cellulaire. Les nappes adipeuses se séparent ensuite de l'hypoderme et s'enfoncent dans la profondeur du corps, s'accroissant surtout par augmentation de volume de leurs éléments constitutifs, plutôt que par prolifération. Il se constitue ainsi des cordons ou des nappes adipeuses qui se disposent immédiatement sous l'hypoderme et entre les différents organes, se répandant dans tout l'organisme. La prolifération des cellules adipeuses se fait par *divisions directes,* ainsi que cela fut démontré par les recherches de Berlèse (1899-1901), Pérez (1910-11), Pospielow, Hufnagel (1918), Hosselet (1931).

Chez les larves de Chironomides à hémoglobine, les *trophocytes jeunes sont situées dans les portions rétrécies (étranglées) des cordons moniliformes.* Les éléments jeunes sont très petits, réduits à peu près exclusivement au noyau, enveloppé dans une mince enveloppe cytoplasmique. Dès que la couche cytoplasmique commence à s'épaissir, on y distingue, même sur le vivant, vu leur réfringence, de petits éléments figurés à la limite de la visibilité. Ceux-ci représentent les *primordia* du vacuome, qui, dès qu'ils ont atteint une taille suffisante pour l'appréciation de leur coloration, nous apparaissent colorés en vert par de la biliverdine. Les vacuoles jeunes ont une constitution plus dense que le cytoplasme environnant. Dans le cytoplasme, par des méthodes histologiques appropriées, on peut mettre en évidence un chondriome et des ergastoblastes. Les éléments initiaux du tissu trophique pigmentaire sont à l'état syncytial, état que la trophocyte garde jusqu'à sa période involutive. L'aspect des trophocytes, dérivées de ces éléments initiaux, diffère suivant la position qu'elles vont occuper dans l'organisme. En effet, certaines trophocytes restent contenues dans les cordons longitudinaux péri-intestinaux, tandis que d'autres, s'insinuant parmi les différents organes, arrivent à occuper une situation périphérique. L'aspect morphologique de ces deux sortes de trophocytes varie.

Dans *les trophocytes des cordons longitudinaux,* les vacuoles, à mesure qu'elles se constituent, fusionnent avec celles pré-existantes. A la fin de leur cycle sécrétoire, tout le cytoplasme est occupé par quelques grandes vacuoles. Le contenu vacuolaire se sépare en une substance dialysable et une substance pigmentaire, disposition qui communique au vacuome des trophocytes profondes l'aspect de gouttelettes liquides, contenant des inclusions biliverdiniques. L'entière physiologie de ces éléments est dominée par les phénomènes de la sécrétion des inclusions pigmentaires de nature biliaire, qui s'accumulent dans le vacuome hypertrophié. La sécrétion des inclusions de réserve, représentées par les sphérules lipo-protéiques de couleur jaune, constitue dans ces chromatocytes larvaires un phénomène d'ordre secondaire.

La portion renflée des cordons longitudinaux moniliformes est occupée par des trophocytes, dont l'activité élaboratrice est terminée. Elles contiennent, emmagasinée dans leur vacuome, une certaine quantité de biliverdine, soustraite à la circulation générale, et immobilisée dans leur cytoplasme, dont la trophocyte est incapable de s'en débarrasser. Dorénavant, la chromatocyte biliverdinique reste dans cet état tout le long de la période larvaire. Les chromatocytes, détruites éventuellement pendant cette période, sont incorporées par les éléments phagocytaires, de la même manière que n'importe quel reste résulté par destruction cellulaire. A cause de la persistance dans l'organisme larvaire des trophocytes pigmentaires dont l'activité sécrétrice est terminée, les cordons longitudinaux s'épaississent à mesure que la larve devient plus âgée. A l'approche de la nymphose, la majorité des trophocytes pigmentaires sont incapables de continuer leur activité fonctionnelle, leur cytoplasme étant occupé en entier par un vacuome hypertrophié au maximum. A ce stade, on distingue, dans la cavité générale, un tissu vacuolaire biliverdinique, dont la structure rappelle celle d'un parenchyme végétal à cellules vacuolisées.

Des portions étranglées des cordons moniliformes, occupées par les éléments jeunes, partent des prolongements délicats, qui s'insinuent parmi les différents organes (fig. 8, pl. III). *Les trophocytes jeunes glissent au long de ces prolongements et puis sur la surface des différents organes,* qu'elles enveloppent dans une sorte de couche réticulée plus ou moins complète. La progression du tissu pigmentaire à la surface des organes se fait dans le *sens centrifuge,* les trophocytes se dirigeant vers la périphérie du corps. Arrivées dans le tégument, elles se disposent

immédiatement sous l'hypoderme, sous la forme de nappes ou réseaux pigmentaires à mailles plus ou moins larges. A mesure que la larve devient plus âgée, son tissu trophique réticulé devient plus abondant, son protoplasme emmagasinant une plus grande quantité de biliverdine soustraite à la circulation. Dans les trophocytes périphériques s'accumulent aussi des inclusions de réserve, représentées par les sphérules lipo-protéiques de couleur jaune, phénomène dont l'intensité s'accroît aux approches de la nymphose.

Dans les trophocytes, émigrées vers la périphérie, le vacuome, quoique hypertrophié, reste, pendant toute la vie de l'élément sécréteur, à l'état dispersé. Les vacuoles biliverdiniques fusionnent seulement jusqu'à ce qu'elles atteignent certaines dimensions qui ne peuvent être dépassées; dès lors, l'élément vacuolaire se trouve en équilibre avec les autres éléments constitutifs du vacuome. L'aspect du vacuome diffère dans les trophocytes périphériques et dans les trophocytes profondes, probablement à cause de conditions différentes dans lesquelles se trouvent ces deux catégories de tissu trophique. *Les chromatocytes émigrées vers la périphérie* ne sont plus serrées dans l'espace restreint des cordons longitudinaux, mais *ont la tendance d'occuper la plus grande surface possible,* ce qui explique leur aplatissement et leur réticulation. Venant en contact avec le liquide cavitaire par une surface si étendue, l'aspect morphologique de la sécrétion de la biliverdine à l'intérieur du vacuome est modifiée. *Le vacuome, en s'hypertrophiant,* à la suite de l'accumulation de pigment biliverdinique, *garde quand même son état dispersé.*

Dans la figure 12, planche V, fut représentée une portion de la région rétrécie d'un cordon moniliforme, vu par transparence chez une larve ayant 7 millimètres de longueur. En *(A.)*, on observe les prolongements que le cordon envoie entre les muscles *(m.)* du voisinage. Ces prolongements sont occupés par des trophocytes jeunes, dont le vacuome est représenté par quelques petites vacuoles biliverdiniques homogènes. Les trophocytes glissent à la surface des fibres musculaires, s'agglomérant en des masses plus importantes dans les espaces trouvés libres *(B.)*. De ces amas partent de nouveaux prolongements qui, s'insinuant parmi les organes, progressent vers la périphérie. Dans le cytoplasme des éléments, dessinés en *(B.)*, on observe dans un cytoplasme incolore, plusieurs vacuoles biliverdiniques disposées par groupes. Les vacuoles pigmentaires n'occupent

qu'une portion restreinte du cytoplasme, la trophocyte se trouvant au commencement de son activité sécrétrice. Au milieu du tissu trophique, dessiné en *(B.)*, on observe quelques petites vacuoles biliverdiniques du type de celles contenues dans les cordons longitudinaux, c'est-à-dire dont le contenu s'est séparé en une portion dialysable incolore et une inclusion biliverdinique figurée. Les processus sécréteurs, commencés pendant que ces trophocytes se trouvaient dans les cordons longitudinaux, ont conduit à la production des vacuoles liquides à inclusions. Lorsque ces trophocytes ont émigré vers la périphérie, les vacuoles produites furent du type de celles qui sont élaborées par le tissu périphérique.

Chez les larves jeunes, les trophocytes émigrées vers la périphérie, y compris celles qui ont atteint le tégument, ne contiennent que relativement peu de sphérules biliverdiniques, le reste du corps cellulaire étant occupé par un cytoplasme incolore, qui abrite le noyau. Dans le cytoplasme, il existe aussi des sphérules lipo-protéiques constituant une réserve. A mesure que la trophocyte avance en âge, son protoplasme se charge de pigment biliverdinique, qui se dépose à l'intérieur d'un vacuome hypertrophié. Les sphérules biliverdiniques restent isolées, le vacuome gardant toujours son état dispersé du début. Les trophocytes, ayant terminé leur cycle sécrétoire, ont le cytoplasme complètement occupé par des inclusions biliverdiniques de nature excrétrice et par des sphérules lipo-protéiques, constituant une réserve, qui deviennent d'autant plus abondantes qu'on approche de la nymphose.

Les trophocytes, arrivées à la fin de leur activité sécrétrice, dégénèrent et sont détruites par l'appareil phagocytaire. Pendant leur période involutive, les trophocytes se présentent avec leurs inclusions altérées, fusionnées en des amas irréguliers, non homogènes, colorés en vert. Dans la figure 3, planche II, fut dessinée par transparence une portion du tissu trophique tégumentaire en dégénérescence. La dégénérescence atteint des portions du réseau trophique biliverdinique qui, ultérieurement, sont englobées par des phagocytes. Parfois, pendant la période involutive du tissu trophique pigmentaire, avant que le tissu soit entré en dégénérescence, la couleur des inclusions biliverdiniques devient brun pâle, probablement à la suite d'un processus oxydatif. Il n'est pas rare de trouver des larves contenant des inclusions biliverdiniques seulement dans la région thoracique, la région abdominale étant occupée par un tissu trophique à inclusions biliaires oxydées. Il est possible que la progression du tissu pigmentaire

soit dirigée de la profondeur vers la périphérie, et d'avant en arrière. *Les trophocytes sont donc capables de détruire, probablement par oxydation, le pigment biliaire accumulé sous la forme d'inclusions figurées au cours de leur période sécrétoire.*

VII. — *INTERPRÉTATION*

Les larves des Chironomides sont toutes aquatiques, mais tandis que certaines espèces vivent à la surface, où l'eau se trouve dans des conditions favorables à une bonne oxygénation, d'autres espèces vivent au fond des eaux, s'abritant dans des tubes de vase, qu'elles fabriquent en cimentant les particules solides par la sécrétion de leurs glandes salivaires ainsi nommées. De temps en temps, les larves quittent ces tubes et montent à la surface pour renouveler leur provision d'oxygène, qui se trouve dans des proportions réduites dans leur milieu habituel. La substance qui fixe l'oxygène, l'emmagasinant comme une réserve capable de subvenir aux besoins de l'animal pour un certain temps, est le pigment respiratoire hémoglobinique, dissous dans le plasma du sang. En effet, on constate que les espèces de Chironomidæ, dont les larves vivent dans les eaux bien oxygénées, sont dépourvues d'hémoglobine, pendant que toutes les larves, menant une vie limicole, contiennent ce pigment respiratoire.

L'hémoglobine, à la suite de son fonctionnement, est continuellement détruite, libérant le noyau tétra-pyrrolique, qui constitue une substance toxique pour l'organisme. Chez les Vertébrés, l'appareil désintégrant la molécule hémoglobinique usée, ou extrayant du sang les composés du noyau tétra-pyrrolique, libérés en excès, est représenté par le système réticulo-endothélial d'Aschoff (1922), qui possède une distribution générale dans l'organisme, comprenant la majorité des cellules, douées de propriétés phagocytaires : les cellules endothéliales et réticulaires de la rate, des ganglions lymphatiques, moelle osseuse, surrénales, torrent circulatoire, placenta; les cellules endothéliales, connues sous le nom de cellules fusiformes ou étoilées de Kupffer du foie; les macrophages du tissu conjonctif, connus sous le nom de polyblastes de Maximow, cellules adventitielles de Marchand, clasmatocytes de Ranvier. Toutes les cellules du système réticulo-endothélial englobent par phagocytose les hématies dégénérées et, désintégrant la molécule hémoglobinique, transforment le noyau tétra-pyrrolique en hémoglobine. Les cellules du système réticulo-endothélial possè-

dent encore la propriété de retenir les fragments pyrroliques, indifféremment de la forme sous laquelle ils se présentent libérés directement dans le sang, à la suite de la destruction de la molécule hémoglobinique, et de les transformer en *biliverdine*. Cette substance est à nouveau versée dans le sang, d'où elle est extraite par la *cellule hépatique* qui, la réduisant, la transforme en un chromogène incolore. La cellule hépatique déverse ce chromogène incolore dans les canalicules biliaires, où, en s'oxydant, cette substance se transforme en bilirubine ou biliverdine, suivant l'espèce, qui est éliminée par la bile.

Chez les larves de Chironomidæ à hémoglobine, le tissu, qui s'est spécialisé en vue de l'épuration du liquide circulatoire des produits tétra-pyrroliques d'origine hémoglobinique, est le *tissu trophique* pigmentaire, connu chez les autres insectes sous le nom de *tissu adipeux*. Le noyau coloré de l'hémoglobine apparaît, dans le protoplasme de ces trophocytes, sous la forme de *biliverdine* ou de *bilirubine* suivant l'espèce, qui s'accumulent dans le vacuome de la cellule. L'élaboration de ces inclusions, de nature excrétrice, imprime à ces cellules leur physionomie distinctive. Les trophocytes des larves de Chironomides à hémoglobine fonctionnent comme des *chromatocytes de type excréteur accumulatif*. En effet, le produit de leur activité sécrétrice, représenté par le pigment de nature excrétrice, la biliverdine, s'accumule sous la forme d'inclusions figurées dans le cytoplasme de l'élément élaborateur à mesure de sa formation, sans possibilité d'une évacuation. Toutes ces propriétés caractérisent les chromatocytes de type excréteur accumulatf, décrites par Verne (1921) chez les Crustacés décapodes, par Millot (1926) chez les *Arachnides*, par moi-même chez les *Simulidés* (1928) et les *Hirudinés* (1931).

Les *trophocytes biliverdiniques* peuvent être homologuées, au point de vue de la désintégration de l'édifice moléculaire hémoglobinique, aux cellules du *système réticulo-endothélial* des Vertébrés, les trophocytes périphériques possédant aussi l'aspect réticulaire de celles-ci. Comme celles-ci, les unes sont fixes, d'autres mobiles, étant douées d'une motilité particulière de glissement à la surface des différents organes. *La pénétration de l'hémoglobine*, ou peut-être de ses dérivés, dans les trophocytes biliaires, se fait par *osmose*, l'hémoglobine n'étant pas fixée au stroma des éléments figurés comme chez les Vertébrés, mais dissoute dans le plasma du sang. Les trophocytes biliaires ne possèdent donc pas les propriétés phagocytaires du système réticulo-endothélial des Vertébrés.

La fonction régulatrice de la composition du sang, remplie par le tissu trophique, ne se manifeste pas seulement pour les composés du noyau coloré de l'hémoglobine, mais aussi envers certaines substances, constituant une réserve pour l'organisme. Donc, à côté de leur fonction excrétrice de type accumulatif, les trophocytes remplissent aussi *la fonction d'élaboration et emmagasinage des réserves*. Cette fonction, présente dès le début de la différenciation du tissu trophique, s'accentue vers la fin de la période larvaire. Les lipo-protéides sont fixées sur des plastes colorées en jaune par des composés carotinoïdes d'origine alimentaire, qui sont sécrétées par l'appareil chondriosomique de la cellule. Il est possible que le matériel, nécessaire à l'élaboration de ces inclusions lipo-protéiques, soit aussi d'origine hémoglobinique, dérivant de sa portion protéique. La sécrétion d'inclusions figurées, de nature lipoïdique ou graisseuse, aux dépens des constituants de la molécule hémoglobinique, fut observée par El Diwany (1919-25) chez les Hirudinés, et par de Boisseyon (1930) chez les Culicidæ. Les réserves emmagasinées dans les trophocytes des larves de Chironomidæ sont consommées au cours de l'édification par épigénèse des organes imaginaux, pendant la période nymphale.

Cette double fonction des trophocytes des Insectes, d'emmagasiner dans leur protoplasme des substances de réserve et d'excrétion, fut reconnue par Pérez (1902-11) chez les Fourmis, Mouches, Guêpes; par ses élèves Poyarkoff (1910) chez les Coléoptères, et Hufnagel (1918) chez les Lépidoptères; de Boisseyon (1930) et Hosselet (1931) chez les Culicidæ. L'accumulation d'inclusions, de nature excrétrice, dans le tissu adipeux des larves d'Insectes, fut pourtant signalée par les premiers observateurs : Sirodot (1858) chez les Lépidoptères, Fabre (1863) chez les Sphégiens, Berlèse (1899) chez les Diptères, Bruntz (1904) chez les Orthoptères. On a continué pourtant à considérer le tissu adipeux comme un organe de réserve.

Les auteurs anciens croyaient pourtant que les inclusions d'excrétion, accumulées dans le tissu adipeux, se solubilisent plus tard dans le liquide hémocœlique, d'où ses produits sont extraits et éliminés à l'extérieur par les tubes de Malpighi. Suivant de Boisseyon (1930) chez les Culicides, les inclusions d'excrétion, de nature urique, sécrétées dans le protoplasme des trophocytes du tissu adipeux, restent immobilisées dans la cellule élaboratrice. Chez les Culicides, le tissu adipeux sert aussi de *rein d'accumulation pour les urates*. Je crois aussi que, chez les larves de Chiro-

nomides, le pigment biliverdinique, soustrait à la circulaton à la suite de son élaboration et accumulation sous la forme d'inclusions figurées dans le protoplasme trophocytaire, n'est plus jamais libéré, dans des conditions normales, dans le liquide hémocœlique. L'épuration de l'organisme des trophocytes dégénérées est réalisée par la fonction de son *appareil phagocytaire*. D'ailleurs, dans les trophocytes superficielles, dont le cytoplasme entier est occupé par des produits d'élaboration, *le pigment biliaire est détruit,* dans le protoplasme même de l'élément glandulaire, à la suite d'un processus probablement oxydatif.

Le tissu trophique, ayant fonctionné pendant la période larvaire, ne passe pas au moins partiellement chez l'adulte (comme dans le cas de la Mouche Calliphora erythrocephala, étudiée par Pérez en 1910), mais est remplacé par un tissu de nouvelle formation différencié sur le compte de certaines initiales spéciales qui, en état de repos tout le long de la phase larvaire, prolifèrent au moment de la nymphose.

Suivant le sort du noyau tétra-pyrrolique, pénétré dans l'organisme à la suite de l'absorption intestinale, j'ai constaté qu'il apparaît par deux fois sous des formes visibles, au cours de sa traversée. La première forme apparente est *l'hémoglobine,* pigment respiratoire, qui, dissoute dans le plasma du sang, sert comme véhiculateur d'oxygène. Par la désintégration de cette substance, le noyau tétra-pyrrolique est à nouveau libéré et apparaît sous la forme colorée de *biliverdine,* dans le protoplasme des trophocytes où il est immobilisé comme un produit d'excrétion figuré. Dans le protoplasme des trophocytes apparaît aussi un autre pigment, d'origine alimentaire, le *pigment carotinoïde,* qui colore les inclusions lipo-protéiques emmagasinées.

VIII. — *CONCLUSIONS GÉNÉRALES*

Lors de l'étude des trophocytes des larves de Chironomides à hémoglobine, je suis arrivé aux conclusions générales suivantes :

1° L'épuration de l'organisme du noyau tétra-pyrrolique, résultant de la désintégration de l'hémoglobine propre, est effectuée par l'activité du tissu trophique.

2° Le tissu trophique pigmentaire consiste : en une portion périphérique, réticulaire, développée dans le tégument et parmi les différents organes; en une portion profonde, péri-intestinale, constituée par des cordons moniliformes longitudinaux.

3° Le tissu trophique sécrète et emmagasine dans son protoplasme le noyau tétra-pyrrolique, sous la forme d'inclusion biliverdiniques.

4° Les inclusions biliverdiniques sont sécrétées à l'intérieur d'un vacuome.

5° Dans les trophocytes biliverdiniques, le vacuome est associé à l'appareil ergastoblastique, probablement en vue d'une activité sécrétrice plus intense.

6° Dans le tissu périphérique, le vacuome garde toute la vie de la cellule en un état dispersé, tandis que, dans le tissu trophique profond, l'évolution normale du vacuome se termine par sa condensation.

7° Dans le vacuome condensé se produit une séparation de son contenu en une partie incolore et dialysable, et des corpuscules biliverdiniques.

8° Le vacuome, sous sa forme dispersée, garde toujours l'homogénéité de son contenu, dans le tissu trophique réticulé.

9° Emmagasinant dans leur protoplasme des inclusions d'excrétion figurée, impossible à évacuer, les trophocytes de ces larves fonctionnent comme des chromatocytes de type excréteur accumulatif.

10° Les trophocytes biliverdiniques possèdent encore la propriété d'emmagasiner dans leur protoplasme des réserves de nature lipo-protéique.

11° Les sphérules lipo-protéiques sont élaborées par l'activité sécrétrice de l'appareil chondriosomique.

12° Elles sont naturellement colorées en jaune par des composés carotinoïdes, d'origine alimentaire.

13° Peu accentuée pendant la vie larvaire, la sécrétion de substances lipo-protéiques, sur des plastes chondriosomiques, s'accentue aux approches de la nymphose.

14° Dans le protoplasme des trophocytes apparaissent donc deux pigments sous la forme d'inclusions figurées : *la biliverdine,* d'origine endogène, provenant de l'hémoglobine propre désintégrée, et des *dérivés carotinoïdes,* d'origine exogène alimentaire.

15° J'ai trouvé dans les trophocytes des larves de Chironomides, les trois constituants décrits dans la structure du cytoplasme animal : *l'appareil chondriosomique, l'appareil ergastoblastique, l'appareil vacuolaire.*

IX. — *DISCUSSION*

Le protoplasme produit, comme résultat de son métabolisme, divers produits ne faisant pas partie intégrante de la matière vivante. L'élaboration de ces produits constitue l'activité sécrétrice de la cellule. Parmi les produits sécrétés, les uns, étant *dialysables,* se répandent d'une manière diffuse dans le protoplasme; les autres, *non dialysables,* apparaissent sous la forme figurée *d'inclusions.* Les produits de sécrétion prennent donc naissance sur un support constitué par de la matière vivante qui, grâce à son activité sécrétrice, condense à son niveau diverses substances, qui s'y accumulent pour un temps plus ou moins long. Parmi les substances accumulées sur le substratum vivant peuvent se produire diverses réactions, résultant ainsi d'autres produits d'élaboration que ceux initialement sécrétés. Le support vivant des inclusions sécrétées présente, dans la plupart des cas, une forme figurée, disposition communiquant au protoplasme une structure. Dans la composition de cette structure, on distingue plusieurs constituants. La nature des constituants de la matière vivante varie. La variabilité dans leur constitution se manifeste par une variabilité dans leurs propriété, dans leur aspect, dans leur évolution. Dans la structure du cytoplasme de la cellule végétale, on a décrit deux constituants : le *chondriome* et le *vacuome,* et dans celle de la cellule animale, trois : les *chondriosomes,* les *ergastoblastes (dictyosomes)* et les *vacuoles.* Pour certains cytologistes (Guilliermond, Mangenot, Plantefol, 1933), le vacuome n'étant pas un constituant de la matière vivante, correspondrait seulement à un de ses produits de sécrétion (paraplasme). De même, pour eux, les ergastoblastes n'auraient aucune réalité correspondant à un vacuome altéré. Conformément aux opinions de Guillermond (1933) et de ses élèves, il n'existerait donc, autant dans le cytoplasme végétal que dans le cytoplasme animal, qu'un seul constituant, *le chondriome,* car c'est la seule structure cytoplasmique qui, ne pouvant se différencier *de novo,* se transmet d'une génération cellulaire à une autre par division du matériel chondriosomique pré-existant.

Ce furent les produits de sécrétion figurés, plus apparents, qui furent les mieux étudiés. La production des inclusions de sécrétion fut attribuée à tous les constituants cellulaires. On a soutenu ainsi que le *noyau,* à côté des produits dialysables, sécrète dans le cytoplasme des corpuscules évoluant en des granules de sécrétion.

Ces produits figurés intra-cytoplasmiques, d'origine nucléaire, peuvent avoir une nature *chromatinique* ou *nucléolaire*. Suivant d'autres auteurs, le noyau, comme le cytoplasma, pourrait élaborer à son intérieur, sous une forme figurée, des produits de sécrétion différents de sa propre substance, qui sont ultérieurement expulsés dans le cytoplasme.

Les émissions de chromatine furent observées d'abord chez les Protozoaires (Gruber, en 1884; Hertwig, en 1899-1904). Goldschmidt (1904) est d'avis qu'il existe dans toutes les cellules deux sortes de chromatine : une *idiochromatine* qui, restant dans le noyau, constitue les *chromosomes*, et une *trophochromatine* qui, sécrétée dans le cytoplasme sous la forme de corpuscules basophiles, d'aspect et de grosseur différents, fut décrite sous les noms de chondriosomes, pseudo-chromosomes, appareil de Golgi « Nebenkern », ergastoplasme. Aujourd'hui, il n'y a plus de doute que si, en effet, on peut observer chez les Protozoaires des émissions de chromidies, chez les Métazoaires, les phénomènes, interprétés comme des émissions chromatiniennes, ne correspondent pas aux faits réels.

Suivant d'autres auteurs, le noyau expulse dans le cytoplasme des corpuscules nucléaires acidophiles qui, s'organisant, produisent le chondriome de la cellule. C'est ainsi que Schneider (1918) décrit des émissions nucléaires de corpuscules oxyphiles, qui se transforment en des corpuscules de sécrétion, passant par le stade de mitochondries. Radu (1930), dans le canal déférent chez *Armadillidium vulgare*, soutient que les mitochondries prennent naissance dans les nucléoles intra-nucléaires, d'où elles sont ultérieurement expulsées dans le cytoplasme. Hosselet (1931) décrit des expulsions de substance nucléolaire figurée dans les glandes séricigènes des Phryganides, observables à la suite des colorations vitales et, dans les cellules vitellogènes et les cellules des tubes de Malpighi, sur des préparations. Dans d'autres cas, la substance nucléolaire passe dans le cytoplasme sous une forme dialysable. Au dépens du matériel nucléolaire, arrivé intra-cytoplasmique, se différencie, suivant Hosselet, le chondriome qui, se régénérant après chaque cycle sécréteur au dépens de la substance nucléolaire, émise sous une forme figurée ou dialysable, ne devrait pas être non plus considéré comme un constituant cellulaire.

D'autres auteurs ont décrit la transformation des corpuscules nucléolaires, expulsés dans le cytoplasme, en des produits figurés de sécrétion. Ainsi, Brandt (1909) décrit, dans les cellules du foie,

des expulsions de corpuscules nucléaires se transformant en corpuscules de pigment biliaire et en corpuscules lipo-chromiques. Gatenby (1922), Nath (1923-29), Peacock et Gresson (1928) soutiennent qu'une partie des globules vitellins des ovocytes dérivent de la transformation des nucléoles, expulsés dans le cytoplasme. Ludford (1924), dans le sarcome mélanique du Cheval, décrit des émissions de substance nucléolaire qui se transforment en mélanine; du pigment mélanique se forme aussi dans des vacuoles intra-nucléaires; le pigment mélanique a aussi une origine chondriosomique. Verne (1926) constate des expulsions de corpuscules. Millot (1926), chez les Aranéides, observe des émissions de nucléoles dans la lumière des tubes de Malpighi, qui se transforment en guanine.

Suivant d'autres observateurs, dans le noyau pouvaient être élaborés des produits de sécrétion, sous une forme figurée, qui sont ultérieurement expulsés dans le cytoplasme. C'est ainsi que Prenant (M) (1919), chez les Turbellariés, observe que les rhabdites, qui sont des combinaisons calciques de nucléo-protéides, se forment à l'intérieur du noyau pour être après expulsées dans le cytoplasme. Millot (1926), chez les Aranéides, dans les cellules à ferments de l'intestin diverticulaire, attribue aux boules de ferment une origine nucléolaire. Winiwarter (1925) constate la formation de granules de sécrétion, constitués par des substances nucléiniques, dans le noyau des cellules du canal déférent de l'Homme.

Dans les trophocytes des larves de Chironomides, quoiqu'il existe dans le noyau un ou plusieurs nucléoles acidophiles (plasmiques), je n'ai jamais observé des images pouvant être interprétées comme des expulsions de substance nucléolaire figurée dans le cytoplasme. En ce qui concerne les substances dialysables, sécrétées par l'activité du noyau et déversées dans le cytoplasme, comme nous ne possédons pas encore des moyens pour les mettre en évidence et les identifier, il est inutile de discuter leur existence et leur comportement.

Les éléments filamenteux du chondriome furent mis en évidence par Flemming (1879-98), et ses éléments granulaires furent décrits par Altmann (1890) sous le nom de *bioblastes*. A la suite des recherches de Benda (1902), Mèves (1908-18), Regaud (1908-19), Fauré-Frémiet (1910-26), il fut démontré que le chondriome correspond à un constituant cytoplasmique, c'est-à-dire qu'il existe dans toutes les cellules, à tous leurs stades évolutifs, qu'il est capable de multiplication et qu'il

est transmis d'une génération cellulaire à la suivante par division. Le chondriome a une constitution lipo-protéique; il se colore post-vitalement par le vert Janus; après fixation, il retient les colorants acides. Certains auteurs (Regaud, Prenant, Guilliermond) considèrent le chondriome comme le siège de l'élaboration de certains produits de la cellule; d'autres (Nageotte, Parat) ne lui reconnaissent pas d'activité sécrétoire.

Dans la cellule végétale, suivant les conceptions de Guilliermond (1911-33) et de ses élèves, Emberger et Mangenot, il existe deux sortes de chondriome : un *chondriome inactif,* revêtant la forme de granules, bâtonnets et filaments, incapable d'élaborer de l'amidon et de la chlorophylle, qui existe seul chez les Champignons et qu'on doit assimiler au chondriome de la cellule animale; un *chondriome actif,* se présentant toujours sous la forme de granules, bâtonnets, filaments, mais qui est pourtant capable de sécréter de la chlorophylle, de l'amidon, des pigments xanthophylliens et carotinoïdes, modifiant sa forme à cause du produit élaboré et se tranformant en des *plastes.* Dans les cellules des plantes à chlorophylle, il existe à la fois les deux formes de chondriome : le chondriome inactif, à rôle difficile à préciser, et le chondriome actif, manifestant des propriétés élaboratrices. Les plastes, d'origine chondriosomique, sont de plusieurs sortes: des *leucoplastes,* qui sécrètent de l'amidon, des protéides revêtant souvent un aspect cristalloïde, des lipoïdes; des *chloroplastes,* qui élaborent de la chlorophylle, de l'amidon, des lipoïdes, des protéides cristalloïdes, des pigments xanthophylliens et carotinoïdes; des *chromoplastes,* qui sécrètent des pigments xanthophylliens, carotinoïdes et des lipoïdes.

Suivant Guilliermond (1933), les plastes sont constituées par le *susbtratum chondriosomique* et le *produit élaboré*; elles sont donc constituées par un mélange de matière vivante, de nature lipo-protéique, et du produit sécrété. La substance vivante des plastes ne se transforme pas elle-même dans le produit d'élaboration ; celui-là, capté du cytoplasme environnant, se dépose parmi les particules de substance vivante. C'est grâce à cette disposition que la substance chondriosomique vivante de la plaste ne se détruit pas à la suite de l'activité sécrétrice fournie. Le produit élaboré sur une plaste peut être repris par la substance vivante de la cellule et consommé, la plaste retournant à sa forme chondriosomique; après une certaine période de repos, la plaste reprend son activité sécrétrice *(la réversibilité fonctionnelle des plastes).*

Parat (1929-30) veut appliquer à la lettre les conceptions de Guilliermond sur la constitution du chondriome de la cellule végétale à la cytologie animale. Il décrit donc un *chondriome ordinaire*, représenté par des mitochondries, des chondriosomes, des chondriochontes, qui participe aux processus élaborateurs, manifestés par la cellule, et des *lépidosomes* (ses faux dictyosomes), correspondant à un chondriome actif hypertrophié, présidant aux phénomènes sécrétoires. Les lépidosomes seraient associés au vacuome, chaque chondriosome hypertrophié se moulant sur la surface d'une vacuole. Ces formations, représentant un complexe, — chondriome hypertrophié (portion chromophylle) + vacuome (portion chromophobe), — auraient été considérées par erreur, jusqu'à Parat, comme des éléments autonomes, et décrites sous le nom de dictyosomes. Les autres formations, décrites comme des dictyosomes (les vrais dictyosomes), ne seraient que ses vacuoles altérées. Avel (1925), Voinov (1927), critiquèrent les opinions de Parat, fournissant des preuves qui démontrèrent que, dans la cellule animale, il existe trois constituants cytoplasmiques : chondriome, vacuome, appareil ergastoblastique (appareil de Golgi).

En ce qui concerne le rôle physiologique du chondriome, nous sommes en présence des seules hypothèses dont la justesse n'a pu, jusqu'à aujourd'hui, être démontrée.

Certains cytologistes, Nageotte (1922), Noël (1924), Emberger (1929), Mangenot (1930), Guilliermond (1933), sont d'avis que le chondriome représente *un système de catalysateurs organisés*. Nageotte croit qu'il existe, dans la cellule, deux catégories de catalysateurs : des *catalysateurs homogènes*, représentés par des diastases, et des *catalysateurs hétérogènes*, correspondant au chondriome et aux plastes. Guilliermond et ses élèves adoptent cette théorie de Nageotte, soutenant que la substance vivante, élaboratrice des plastes, ne se détruit pas à la suite de l'activité sécrétoire fournie. La preuve en faveur de cette manière, d'intercepter l'activité sécrétoire, est fournie par le phénomène de la réversibilité des plastes, consistant dans le retour des plastes ayant accumulé sur leur substratum divers produits, à leur forme chondriosomique initiale, à la suite de la solubilisation des produits d'élaboration et dans leur faculté de reprendre à nouveau leur cycle sécrétoire. Suivant cette théorie, le substratum des plastes fonctionne seulement comme un accélérateur des réactions, s'accomplissant aussi dans le reste du cytoplasme, mais beaucoup plus lentement.

D'autres auteurs reconnaissent au chondriome un rôle direct

dans l'élaboration des produits se déposant sous une forme visible sur leur support vivant : Sachs (1874-92), Shimper (1881-85), A. Meyer (1907-29), pour la cellule végétale; Regaud (1908-19), Mulon (1912-13), Noël (1921-24), Del Rio Hortega (1921), Verne (1921-26), pour la cellule animale. Regaud considère le chondriome comme un système d'*électosomes* doués de la propriété de trier du milieu ambiant certaines substances, de les transformer et de les élaborer sous une forme déterminée. Les produits élaborés peuvent être de nature excrétrice, ou bien, utiles pour la vie cellulaire, constituer une réserve. Noël, dans la cellule hépatique des Mammifères, croit que le support chondriosomique des plastes se transforme lui-même pour constituer le matériel protéique se déposant à leur niveau.

Cowdry (E.-W.) considère le chondriome, vu sa fragmentation en corpuscules, comme représentant une surface considérable d'adsorption pour tous les composés dissous, ayant la tendance de diminuer sa tension superficielle par rapport au cytoplasme. A la limite entre la surface du chondriome et du cytoplasme, les composés adsorbés s'accumulent; il se réalise ainsi des concentrations permettant des réactions différentes entre les substances accumulées, le produit final étant totalement différent du matériel trié du milieu ambiant.

Suivant A. Meyer et ses collaborateurs, les lipoïdes chondriosomiques auraient des propriétés auto-oxydables, grâce aux acides gras contenus. Sur le substratum chondriosomique aurait donc lieu les phénomènes d'oxydo-réductions qui sont à la base des synthèses cellulaires.

M. Prenant (1925-1926), D. et V. Voinov (1927) dans la cellule animale, Chodat (1922) dans la cellule végétale, ont démontré que le chondriome de certaines cellules manifeste des propriétés peroxydasiques. Joyet-Lavergne (1927-1929) considère le chondriome comme représentant, dans beaucoup de cellules animales et végétales, le support du *glutathion*. Parat admet la localisation du glutathion dans le chondriome, d'autant plus que c'est un fait acquis que celui-ci n'est oxydable qu'en présence du Fe, métal dont la présence fut mise en évidence au niveau de l'appareil chondriosomique. Toutes les synthèses cellulaires sont aujourd'hui attribuées aux réactions couplées d'oxydo-réductions, qui s'accompliraient sur le support, et par le concours, du matériel chondriosomique. Suivant Parat, la synthèse des protéides qui, conformément au schéma de Robertson, requiert une phase lipoïdique et une phase aqueuse, serait effectuée avec le

concours simultané du chondriome (phase lipoïdique) et du vacuome (phase aqueuse).

De ce qui précède, on peut constater que si tous les cytologistes sont d'accord aujourd'hui pour reconnaître au chondriome la valeur d'un constituant cytoplasmique, le rôle physiologique, accompli par cette formation dans la vie, n'est pas encore précisé. Chaque observateur a émis ou s'est rallié à une hypothèse, sans toutefois réussir à prouver l'exactitude de son interprétation. Parmi les auteurs récents, Hosselet, s'occupant du chondriome chez les Insectes, auquel il attribue une disposition filo-réticulaire, lui conteste même la qualité de constituant cytoplasmique. Suivant ce cytologiste, le chondriome, épuisé à la suite de l'activité fournie au cours d'un cycle sécrétoire, *serait régénéré* par apport de substance nucléolaire émise dans le cytoplasme sous une forme figurée ou dialysable. Au dépens de ce matériel nucléolaire, devenu intra-cytoplasmique, s'organiseraient de nouveaux éléments chondriosomiques, capables de reprendre l'activité élaboratrice de la cellule. D'ailleurs, Hosselet conteste à toutes les formations cytoplasmiques la valeur de constituants cellulaires. Le vacuome prendrait naissance par l'activité sécrétrice du chondriome, car « dans le complexe chondriome + vacuole, il y a évolution continue, tant chimique que morphologique, du premier constituant au bénéfice de l'accroissement (au moins en partie) du second ». En ce qui concerne les formations, décrites sous le nom de dictyosomes (appareil Golgi), elles ne représentent pour Hosselet que le complexe chondriome + vacuome.

Dans les trophocytes des larves de Chironomides à hémoglobine, j'ai trouvé, tout comme chez les autres cellules étudiées par moi, les trophocytes des larves de Simulium (1928), l'épithélium cœlomique de la Glossosiphoria paludosa (1931); le chondriome présent sous une forme organisée, dès les plus jeunes stades de la cellule, à éléments capables de division, correspondant donc à un constituant cytoplasmique. Je n'ai jamais observé des émissions de substance nucléolaire dans le cytoplasme, aux dépens desquels pourraient s'organiser les éléments chondriosomiques, comme je n'ai jamais observé des stades dépourvus de chondriome. Le chondriome de ces éléments glandulaires de type excréteur accumulatif se présente sous la forme de mitochondries (granules), chondriosomes (bâtonnets), chondriochontes (filaments) et de plastes. Je n'ai jamais observé de stade filo-réticulaire du chondriome qui, suivant Hosselet, serait

la forme la plus commune chez les Insectes. On peut suivre le processus par lequel les plastes naissent aux dépens des chondriosomes et chondriocontes : ceux-ci épaississent leurs extrémités, et parfois leur région moyenne; l'épaississement grossit et, après avoir atteint certaines dimensions, se détache du reste de la formation chondriosomique, non hypertrophiée. Il naît ainsi des sphérules, de nature chondriosomique, connues sous le nom de *plastes*, sur lesquelles se déposent les produits spécifiques d'élaboration chondriosomique de la cellule donnée. Il est impossible d'apprécier, dans l'état actuel de nos connaissances, si l'hypertrophie du bâtonnet ou du filament chondriosomique, lors de la formation des plastes, est due à une accumulation de la substance élaborée ou à une croissance du substratum vivant chondriosomique. Les plastes, grâce à leurs propriétés sécrétoires, dont le mécanisme n'a pu être encore précisé, accumulent sur leur support vivant, de nature chondriosomique, certaines substances. Les substances accumulées peuvent être de la même nature chimique que le support chondriosomique initial, ou différentes. Il est probable que, suivant les cas, le support des plastes se transforme lui-même en produits d'élaboration, ou bien qu'il sert seulement de substratum, sur lequel se condensent certaines substances déterminées, tirées du milieu ambiant.

Dans les trophocytes des larves de Chironomides, il s'accumule, au niveau des plastes, des produits semblables à ceux qui entraient dans la constitution du support chondriosomique initial, représentés par des substances de nature lipo-protéique. Grâce à ce dépôt, la plaste augmente de volume, ses dimensions dépassant parfois celles du noyau, sans toutefois changer de propriétés générales. La plaste lipo-protéique est colorée naturellement en jaune, par des composés carotinoïdes, d'origine alimentaire, pigments qui se trouvent à l'état dissous dans les lipoïdes accumulés. Ces pigments, grâce à leurs propriétés de solubilité, passent dans la circulation générale et s'accumulent sur les plastes lipo-protéiques de trophocytes. Comme il est difficile de décider si, après la consommation des réserves, la même plaste, ayant rempli un cycle sécrétoire, est capable de le reprendre, ou si une autre plaste voisine s'hypertrophie, entrant en activité élaboratrice, il m'est impossible de savoir si la même plaste est capable d'effectuer des cycles sécrétoires répétés ou non. Je ne puis donc fournir aucune preuve en faveur de la théorie de Guilliermond, relative à la réversibilité fonctionnelle des plastes.

Dans le cas des inclusions d'excrétion pigmentaire, élaborées sur des plantes de nature chondriosomique, dans les chromatocytes des larves de Simulium et de Glossosiphoria paludosa, je suis absolument certain qu'une fois la plaste transformée en inclusion pigmentaire, elle reste sous cette forme pendant toute la vie de la cellule, celle-ci étant incapable de remanier les produits élaborés par l'activité sécrétrice de son appareil chondriosomique. Les substances accumulées dans le protoplasme de ces chromatocytes, de type excréteur accumulatif, ne rentrent plus jamais normalement dans la circulation générale. Quelle est la nature des réactions se passant sur le substratum chondriosomique, et dans quelle mesure ce substratum participe à leur accomplissement, sont des problèmes qui, actuellement, ne sont pas résolus. Tout ce que nous savons, c'est que ces phénomènes se manifestent à nous par le dépôt de certains produits figurés au niveau du substratum chondriosomique, phénomènes que nous considérons comme une activité sécrétrice du chondriome. Des plastes, de nature chondriosomique, manifestant des propriétés élaboratrices, ont été décrites, dans la cellule animale, par Noël (1921-22), dans la cellule hépatique des Mammifères, sur le substratum desquelles s'accumulent des protéides. Des plastes sécrétrices de pigment ont été décrites par Mulon (1913), dans les cellules des glandes surrénale (chromo-lipoïdes); par Verne (1921), dans les chromatocytes des Crustacés Décapodes (élaboratrices de pigments carotinoïdes); par Paillot et Noël (1928), dans les glandes séricigènes et pigmentaires des larves de Pieris brassicæ et Bombyx mori.

Le *vacuome* fut d'abord observé dans la cellule végétale, où il est plus développé que dans la cellule animale. De Vries (1885) fut le premier qui a décrit les vacuoles végétales, les considérant comme entourées par une membrane propre, *tonoplasme* (pellicule endoplasmique), douée de propriétés osmotiques sélectives, grâce auxquelles seraient sécrétés les différents produits s'accumulant dans le vacuome. Comme il les considérait capables de multiplication par division se transmettant d'une génération cellulaire à une autre, de Vries les nomma des *tonoplastes*, c'est-à-dire des plastes liquides. Van Thieghem les désigna par le nom de *hydroleucites*.

Dangeard (P.-A.) (1918), reprenant leur étude, a montré que, pendant leurs stades jeunes, les vacuoles sont représentées par des granules constitués par une solution colloïdale très condensée, qui rappellent, par leur aspect, le chondriome, et qui se

colorent intensément par les colorants vitaux. Les granules constituent les *primordia* du vacuome ainsi nommées; celles-ci, en s'hydratant, se transforment en vacuoles liquides. Pour Dangeard, les vacuoles correspondent aux éléments d'un constituant cellulaire, étant capables de division, et se transmettant ainsi d'une génération cellulaire à la suivante. La substance colloïdale préformée est représentée par de la *métachromatine*, ou une autre substance apparentée, qui constitue la substance spécifique du vacuome. C'est à cette substance que le vacuome doit ses propriétés osmotiques et sélectives, grâce auxquelles s'accumulent dans les vacuoles certaines substances, sécrétées dans le cytoplasme : grains d'aleurone, pigments anthocyaniques, des tanins, acides organiques, des sels minéraux et organiques, des alcaloïdes, du cholestérol, des mucilages, diastases, etc. A mesure que ces substances s'accumulent dans les vacuoles, celles-ci perdent leur constitution liquide, se transformant en des corpuscules semi-solides (par exemple les granules d'aleurone). Ces corpuscules peuvent s'hydrater à nouveau, se transformant en des vacuoles liquides dont le contenu est rendu, par la cellule, à la circulation générale.

Guilliermond et son école ont reconnu l'exactitude des observations de Dangeard et ont entrepris toute une série de recherches pour élucider cette structure cytoplasmique. Guilliermond et ses élèves admettent l'existence du vacuome, dans toutes les catégories de cellules animales et végétales, mais ils refusent de le considérer comme un constituant cytoplasmique, soutenant que les vacuoles naissent *de novo*, dans un cytoplasme initialement dépourvu de ces éléments (à la suite de leurs observations chez les Champignons). En tout cas, si on lui reconnaît ou non la qualité de constituant cellulaire, aujourd'hui il est démontré que le vacuome est présent dans toutes les cellules, plus ou moins développé suivant le type considéré dans les cellules embryonnaires, étant représenté par de petits éléments constitués par une solution colloïdale très condensée pouvant revêtir parfois, dans les cellules végétales, des aspects pseudo-mitochondriaux. En tout cas, les aspects pseudo-mitochondriaux du vacuome se distinguent des éléments du chondriome par les suivantes propriétés caractéristiques : pour le vacuome, ces aspects sont transitoires, tandis que le chondriome garde ses aspects de granules, bâtonnets, filaments, toute la vie de la cellule; les vacuoles se colorent instantanément par les colorants vitaux (rouge neutre, bleu de méthylène, bleu de crésyle, bleu de toluidine, bleu de

Nil), tandis que les éléments chondriosomiques se colorent seulement dans la période post-vitale par le violet dahlia, le violet de méthyle, le vert Janus; la tendance au fusionnement, caractéristique aux éléments du vacuome; le réactif iodo-ioduré altère les vacuoles, conservant le chondriome; les solutions d'acide osmique conservent et noircissent les vacuoles, contenant des composés phénoliques et, lorsque ceux-ci sont absents, les vacuoles mitochondrioformes sont altérées, tandis que le chondriome est fixé par les solutions osmiques, ne noircissant qu'après une osmiquation prolongée; sur les préparations obtenues par des techniques mitochondriales, les vacuoles apparaissent comme des excavations, creusées dans le cytoplasme, à l'intérieur desquels on observe parfois le contenu vacuolaire, condensé sous l'influence du fixateur. Les aspects mitochondrioformes du vacuome sont le résultat d'une simple convergence, le vacuome, au cours de son évolution, se trouvant parfois sous un état physique semblable à celui du chondriome. Les primordia du vacuome, en s'hydratant, se transforment en des vacuoles liquides douées d'une manifeste tendance au fusionnement avec les éléments de même nature. L'évolution normale du vacuome de nombreuses cellules conduit au fusionnement de tous les éléments vacuolaires en une ou quelques grandes vacuoles. A son jeune stade, le vacuome est à l'état de hydrogel qui, en s'hydratant, se transforme en une solution colloïdale très diluée. Les colloïdes vacuolaires, chez les Végétaux, sont représentés par : de la *métachromatine* chez les Champignons; chez les Algues, par des *protéides* associées à des *composés phénoliques* (tanoïdes) et de la *métachromatine*; chez les Phanérogames, les *protéides* sont associées à des *tanoïdes* et peut-être à des *mucilages*. Dans les vacuoles liquides s'accumulent certains produits du métabolisme cellulaire, dont la concentration augmentant, la vacuole peut se transformer en un corpuscule solide. Celui-ci peut à nouveau s'hydrater, se transformant en une vacuole liquide; le matériel de réserve, déposé à l'intérieur, peut-être consommé et la vacuole, en se déshydratant, peut revenir à son état condensé primordial, pour repasser plus tard de nouveau par les stades décrits. Guilliermond désigne ce phénomène par réversibilité *fonctionnelle du vacuome*.

Guilliermond est d'avis que le vacuome des cellules végétales peut être homologué aux formations décrites dans les cellules animales sous le nom d'appareil de Golgi (ergastoblastes, dictyo-

somes), de canalicules de Holmgren. Les structures décrites sous ce nom correspondraient à un vacuome altéré.

Parat (1924-31) et ses collaborateurs admettent en tout les opinions de Guilliermond concernant l'homologation de ces deux structures cytoplasmiques cherchant ainsi à transposer, dans la cytologie animale, les résultats obtenus sur le matériel végétal. Les éléments décrits comme des dictyosomes ne seraient que des vacuoles altérées à la suite des manipulations histologiques. Comme le vacuome consiste en un système de gouttelettes liquides, Parat conteste aux dictyosomes leur constitution lipoïdique attribuée par les auteurs. L'imprégnation des vacuoles, obtenue par Parat, est indubitable et d'ailleurs facilement réalisable, le dépôt d'osmium se fixant, suivant l'état du vacuome, ou uniformément sur le contenu homogène et colloïdal concentré des vacuoles, ou bien seulement à la limite d'entre la gouttelette liquide et le cytoplasme, et, suivant les cas, aussi sur le granule de sécrétion contenu dans le liquide vacuolaire. Parat commet pourtant une erreur en interprétant ces vacuoles imprégnées, dont l'imprégnation revêt des aspects si variés, comme des formations identiques à celles décrites sous le nom de dictyosomes, qui se présentent toujours avec le même aspect de corpuscules discoïdes ayant une enveloppe lipoïdique chromophylle et un contenu chromophobe. Conformément aux conceptions de Parat, il n'existe donc dans la cellule animale, comme dans la cellule végétale, que deux constituants cytoplasmiques, le *chondriome* et le *vacuome*.

En ce qui concerne la physiologie du vacuome, on admet que ce constituant représente la phase aqueuse de la cellule. Grâce à ses propriétés osmotiques, il joue le rôle de *régulateur de l'imbibition par l'eau des colloïdes cytoplasmiques*. Entre le cytoplasme et les colloïdes vacuolaires, il se passe des phénomènes alternatifs d'imbibition et de désimbibition. Les vacuoles servent aussi de lieu où s'accumulent également les produits d'élaboration cellulaire (produits de réserve, produits de nutrition, produits de désassimilation, diastases) qui peuvent se dissoudre dans l'eau pour former des solutions vraies ou des pseudo-solutions. Entre les produits accumulés dans les vacuoles peuvent intervenir des réactions différentes, qui les transforment dans le sens d'une synthèse ou d'une dislocation. Pour Parat, les synthèses, commencées dans le cytoplasme avec le concours du chondriome, s'achèvent dans le vacuome, *le cytoplasme et le chondryome manifestant des propriétés réductrices, et les*

vacuomes des propriétés oxydantes. Les phénomènes d'oxydo-réductions, admises aujourd'hui à la base de toutes les synthèses cellulaires, s'accompliraient, suivant Parat, par le concours du couple chondriome + vacuome.

Dans les trophocytes des larves des Chironomidæ à hémoglobine, on observe un *vacuome typique* dont l'évolution se superpose à celui de la cellule végétale. Le vacuome de ces éléments glandulaires est tout aussi développé que chez les plantes, les processus sécrétoires réalisant la production des inclusions biliverdiniques dominant toute la physiologie cellulaire, surtout dans les trophocytes profondes. L'évolution normale de ces trophocytes se termine par l'occupation complète du cytoplasme par les inclusions d'excrétion accumulées dans le vacuome hypertrophié. Il est probable que l'accumulation de pigment biliverdinique dans le vacuome s'effectue par l'activité élaboratrice des *ergastoblastes* péri-vacuolaires. En tout cas, les vacuoles, du moment de leur apparition, sont colorées en vert par de la biliverdine et manifestent une tendance accentuée au fusionnement avec les éléments de même nature. Quoique ces vacuoles biliverdiniques se colorent par le rouge neutre, je ne crois pas que la fixation de ce colorant soit spécifique aux éléments du vacuome, parce que le rouge neutre est emmagasiné aussi sur les plastes biliverdiniques des cellules excrétrices de la Glossosiphoria paludosa. Cette fixation du colorant doit dépendre surtout de la constitution chimique de l'inclusion considérée, non de son origine.

Le vacuome des trophocytes des Chironomides reste, sous un état dispersé, toute la vie de la cellule dans le tissu superficiel, son évolution normale se terminant par sa condensation dans la profondeur. Dans le vacuome condensé, a lieu un changement de phase du contenu vacuolaire, qui se sépare en un liquide incolore et des corpuscules biliverdiniques, disposition qu'on observe aussi pour les pigments sécrétés dans les cellules végétales, où parfois le pigment se sépare comme un corpuscule semi-solide, ou cristallisé, du liquide vacuolaire. Comme dans la cellule végétale, l'hypertrophie du vacuome se continue jusqu'à ce que l'entier cytoplasme soit occupé par une ou quelques grosses vacuoles, entourées par une mince couche cytoplasmique contenant le noyau poussé vers la périphérie ou enchâssé parmi les vacuoles. Les trophocytes, arrivées à ce stade, ont terminé leur évolution. Comme la biliverdine, accumulée dans le vacuome de ces cellules, représente un produit d'excrétion dont l'élément élaborateur ne s'en débarrasse jamais pour le remettre dans la

circulation générale, je n'ai pu observer le phénomène de réversibilité fonctionnelle décrit par Guilliermond.

L'accumulation de pigment à l'intérieur du vacuome ne fut pas encore décrite dans la cellule animale. Des phénomènes observés dans les trophocytes des larves de Chironomides, on peut rapprocher les observations de El Diwony (1919) sur la cellule choriale du placenta des Carnivores, où l'auteur constate le dépôt de pigment biliaire cristallisé à l'intérieur d'une vacuole, qu'il considère pourtant comme dérivant de la modification d'une plaste d'origine chondriosomique.

Les formations, connues sous le nom *d'appareil Golgi, dictyosomes ergastoblastes,* ont été découvertes dès 1889 par Platner, dans les éléments sexuels de Helix Limax, et décrites sous le nom de « Nebenkern », l'auteur les considérant comme une agglomération de chondriosomes. Comme on ne s'est pas rendu compte de l'importance de la formation décrite par Platner, les observateurs suivants ont négligé sa découverte. Par sa méthode d'imprégnation au nitrate d'Ag, Golgi (1898) met en évidence, dans les cellules nerveuses, une structure cytoplasmique en forme de réseau se présentant sous des aspects variés, suivant sa phase évolutive. A la suite des recherches de Cajal (1903-13) et de son école, on met en évidence l'existence de la structure, dénommée appareil réticulaire interne de Golgi, dans tous les types cellulaires et pendant tous les stades de leur évolution, c'est-à-dire qu'on lui reconnaît la qualité de constituant cellulaire.

Les recherches de Cajal et de ses élèves mettent aussi en évidence la variabilité morphologique de l'appareil de Golgi, qui se présente tantôt sous une forme continue (comme un réseau canaliculaire), tantôt sous une forme fragmentaire, comme des éléments individualisés, entre les deux extrêmes existant tous les stades de passage. En 1910, Perroncito décrit, dans les spermatocytes primaires de Paludina vivipara, un appareil réticulaire typique (pour la première fois chez un Invertébré) qui se fragmente, au cours des divisions de maturation, en des bâtonnets homogènes qu'il dénomme *dictyosomes.* Ces éléments libres s'agglomèrent à nouveau dans les spermatides. Par conséquent, les formations, connues sous le nom d'appareil réticulaire interne de Golgi, peuvent se trouver, au cours de l'évolution d'une même cellule, sous une forme condensée (agglomérée) ou fragmentaire (dispersée).

Fauré-Frémiet (1910-12) homologue les formations décrites par Perroncito au « Nebenkern » de Platner.

A la suite des recherches de Nussbaum (1910-12), Hirschler (1913-28), Nassonow (1923-26), Gatenby (1921-29), Bowen (1920-27), Voinov (1925-33), on a vu que les dictyosomes sont des corpuscules lamellaires, discoïdes, constitués par une enveloppe lipoïdique réfringente sur le vivant, imprégnable et fortement colorable sur les préparations (la portion chromophylle), et un contenu non réfringent, faiblement imprégnable et colorable (la portion chromophobe). Les dictyosomes, sauf de rares exceptions (les éléments sexuels de Hélix), ne se colorent pas vitalement ou post-vitalement. Voinov (D.) (1925) démontre encore, par ses observations faites chez les Grillotalpa vulgaris, que les dictyosomes se trouvent agglomérés dans les spermatocytes primaires constituant la formation, connue sous le nom *d'idiosome*, qui ne correspond donc pas à un complexe idiosomo-golgien, ainsi qu'on l'avait admis à la suite de l'interprétation de Sjövall (1906), mais représente l'appareil de Golgi sous sa forme condensée. Voinov (D.) montre encore qu'au cours des divisions de maturation, l'appareil de Golgi subit, comme le matériel chromosique et chondriosomique, une réduction à moitié de sa substance. En 1927, Voinov (D.) propose pour eux le nom d'ergastoblastes, se basant sur leurs propriétés sécrétrices, faisant remarquer que la dénomination de dictyosomes (bâtonnets) est impropre.

En ce qui concerne le rôle physiologique des formations décrites sous les noms d'appareil réticulaire interne de Golgi, de dictyosomes de Perroncito, jusqu'aux recherches de Nassonow, nous sommes en présence seulement de suppositions. Cet auteur (1923-26) met en évidence les rapports étroits existant entre cet appareil et les produits de sécrétion figurés (granules de sécrétion, granules de zymogènes, sphérules de mucus). Ces formations, de nature sécrétoire, apparaissent, suivant Nassonow, toujours à l'intérieur de la zone de Golgi, en contact intime des parois du réseau; après avoir atteint certaines dimensions, ces granules s'en détachent et, devenus libres dans le cytoplasme, s'accumulent au pôle distal de la cellule pour être évacués. Les propriétés sécrétrices du réseau et des éléments golgiens sont reconnues par Bowen (1923-27), par Voinov (1925).

Guilliermond (1920-23) veut généraliser les observations, faites sur le protoplasme végétal, aux cellules animales, préconisant que toutes les formations, considérées comme un réseau ou des éléments golgiens, correspondent au vacuome des végétaux. Toutes les descriptions faites de ces formations sont le résultat

de techniques défectueuses. Parat et ses collaborateurs (1924-28) veulent démontrer la réalité des opinions de Guilliermond, et mettent en effet en évidence, dans le protoplasme animal, des formations superposables à celles des Végétaux. Mais, au lieu de les considérer comme des formations différentes, ou tout au moins comme un produit de l'activité élaboratrice de l'appareil de Golgi, ils veulent les homologuer à ses formations. Suivant Parat (1928), le nom de dictyosomes fut appliqué à deux catégories de formations différentes : à un complexe chondriosomo-vacuolaire, dont il désigne les éléments par le nom de lépidosomes (faux dictyosomes); à un vacuome altéré. Donc, dans la cellule animale (Parat), comme dans la cellule végétale (Guilliermond), il n'existerait que deux constituants cytoplasmiques : le *chondriome* et le *vacuome*. En 1933, Guilliermond ne reconnaît plus qu'un seul constituant cytoplasmique, le *chondriome*, les vacuoles représentant les produits figurés d'élaboration cellulaire.

Les conceptions de Guilliermond-Parat, concernant la constitution du cytoplasme animal, furent critiquées par Avel (1925), Nassonow (1926), Voinov (D.) (1927-33). Avel soutient que l'appareil de Golgi est une formation indépendante du vacuome, car dans certains types cellulaires (les éléments sexuels de Hélix), les deux formations peuvent être vues sur le vivant : les vacuoles, colorables par le rouge neutre, et l'appareil de Golgi, comme des éléments en forme de grandes écailles courbées, réfringentes, qui ne fixent pas le rouge neutre. Parat résout la difficulté, créée par l'objection fondée d'Avel, considérant les dictyosomes de Hélix comme un complexe, chondriome spécial hypertrophié + vacuole, qu'il dénomme *lépidosomes*. Nassonow (1926) décrit dans la cellule animale deux catégories de phénomènes sécrétoires : les uns localisés dans le vacuome, les autres dans l'appareil de Golgi. Il nie la spécificité du rouge neutre pour les éléments du vacuome. Voinov (D.) (1927), dans les éléments sexuels mâles de Notonecta glauca, observe l'existence simultanée des éléments golgiens (ergastoblastes) et des éléments vacuolaires, les premiers visibles sur le vivant, comme des corpuscules discoïdes à enveloppe réfringente, non colorables par les colorants vitaux; les seconds, moins réfringents, sont mis en évidence lors de leur coloration par le rouge neutre. Voinov (D.) observe aussi l'association entre les ergastoblastes et les éléments vacuolaires. Ceux-ci se disposent autour des vacuoles, déversant dans le vacuome leur produit d'élaboration, qui apparaît d'abord sous la forme figurée de granule, à l'intérieur des ergastoblastes, pour

se solubiliser plus tard et s'écouler dans le vacuome, où il s'accumule. L'évolution du vacuome dans les éléments sexuels de Notonecta glauca se termine par la condensation des éléments vacuolaires en une énorme vacuole, où se trouvent accumulés les produits d'élaboration ergastoblastiques. Le processus peut être suivi sur le vivant et sur des préparations histologiques.

Les résultats de Voinov (D.) furent confirmés par les recherches de Hirschler (1928) sur les éléments sexuels mâles des Vertébrés (Triton, Lacerta), des Hémiptères (Palomena viridissima); de Monné (1928) sur les éléments sexuels des Mollusques (Cerithium vulgare, Paludina, Helix lutescens); de Hirschlerowa sur les éléments sexuels des Insectes (Phryganea grandis); de Tuzet (O.) (1928-30) dans les éléments sexuels des Mollusques Prosobranchiates (Pollia d'Orbignyi, Theodosia fluviatilis, Bithinia tentaculata, Cyclostroma elegans); par Johnson (H.) (1931) dans les éléments sexuels des Grillidæ. Les recherches citées ont démontré qu'à l'intérieur de chaque ergastoblaste se sécrète un granule qui, seulement dans les spermatides, quitte l'ergastoblaste élaborateur, fusionnant aux granules sécrétés dans les autres ergastoblastes et constituant l'acrosome.

Dans les trophocytes des larves de Chironomides à hémoglobine, j'ai mis en évidence les ergastoblastes, tels qu'ils furent décrits par Voinov (D.). Les ergastoblastes, constitués par une conque chromophylle et un contenu chromophobe, sont associés au vacuome, étant appliqués à la surface des vacuoles. Comme le noyau tétra-pyrrolique n'apparaît pas, sous une forme visible, d'abord à l'intérieur des ergastoblastes, pour s'accumuler ensuite dans le vacuome, je ne puis apprécier la mesure de la participation des formations golgiennes aux phénomènes de sécrétion de la biliverdine. Il est possible que le noyau tétra-pyrrolique soit remanié à l'intérieur des ergastoblastes et n'apparaisse sous la forme figurée et colorée de pigment biliverdinique qu'après avoir quitté la formation golgienne pour s'accumuler dans le vacuome, à moins que les vacuoles elles-mêmes ne soient simplement des produits d'élaboration golgienne. Il est possible aussi que, dans les éléments glandulaires manifestant une activité sécrétoire particulièrement active, soit réalisée l'association entre deux constituants cytoplasmiques, en vue d'une exécution plus effective.

De ce qui précède, on constate que j'ai réussi à mettre en évidence, dans les trophocytes biliverdiniques des *Chironomides*, les trois structures décrites dans le cytoplasme animal : le *chon-*

driome, le *vacuome* et l'*appareil ergastoblastique*. Le chondriome sécrète sur ses plastes des substances lipo-protéiques constituant une réserve. Dans le vacuome s'accumulent des produits d'excrétion résultés de la désintégration de la molécule hémoglobinique, sous la forme de pigment biliverdinique. Les ergastoblastes participent à la sécrétion des inclusions biliverdiniques : soit que l'entière vacuole biliverdinique ne représente qu'un produit d'élaboration ergastoblastique, soit qu'il y ait association entre les ergastoblastes et les éléments vacuolaires, en vue de la constitution d'un couple sécréteur, nécessaire à une activité élaboratrice particulièrement active.

BIBLIOGRAPHIE

Abeloos (M.) : « Recherches histologiques et histiophysiologiques sur le parenchyme et les néphridies des Hirudinées Rhynchobdelles. » (*Bull. Biol. Fr.-Belg.*, t. LIX, 1929.)

Altmann (R.) : *Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen*, 1890.

Anson et Mirsky : « Hoem in nature. » (*Journ. of Physiol.*, vol. 60, 1925.)

Aschoff : « Das reticulo-endotheliale System und seine Beziehungen zur Gallenfarbstoffbildung. » (*Münchener med. Wochenschr.*, Bd. LXIX, 1922.)

Asvadourova (N.) : « Recherches sur la formation de quelques cellules pigmentaires et des pigments. » (*Arch. Anat. micr.*, t. XV, 1913.)

Avel (M.) : « Vacuome et appareil de Golgi chez les Vertébrés. » (*C. R. Acad. Sc. Paris*, t. CLXXX, 1925.)

Id. : « Sur les propriétés physiques de l'appareil de Golgi des éléments génitaux des Pulmonés. » (*C. R. Soc. Biol.*, t. I, 1925.)

Id. : « Sur les propriétés de coloration de l'appareil de Golgi des éléments génitaux des Pulmonés. » (*Ibid.*, t. I, 1925.)

Barcroft : « The significance of hæmoglobin. » (*Physiol. Reviews*, 1924.)

Id. : « The significance of hæmoglobin. » (*Sub-Mammalian forms of life*, 1925.)

Id. : « Hæmoglobin. » (*Journ. Chem. Soc.*, 1926.)

Benda (C.) : « Die Mitochondria. » (*Ergebn. d. Anat. u. Entwickl.*, vol. 12, 1902.)

Berlese (A.) : « Osservazioni sopra fenomeni che avvengono durante la ninfosi degli Insetti metabolici. » (*Riv. di pat. végét.*, t. VIII, IX, X, 1899-1901.)

Id. : « Interno modificazioni de alcuni tissute durante la ninfosi della Calliphora erythrocephala. » (*Boll. del. soc. entomol. ital.*, t. XXXII, 1901.)

Id. : *Gli insetti. Loro organizzazione*, t. II, Milano, Soc. Ed. Libraria, 1909.

Boisseyon (P. de) : « Contribution à l'étude de la biologie et l'histophysiologie de *Culex pipiens* L. » (*Arch. Zool., exp. gén.*, t. 70, 1930.)

Bowen : « Studies on insect spermatogenesis. I. Hemiptera. » (*Biol. Bull.*, vol. XXXIX, 1920.)

Id. : « On the idiosome, Golgi apparatus and acrosome in the male germcells. » (*Anat. Records*, vol. XXIV, 1922.)

Id. : « On a possible relation betwen the Golgi apparatus and the secretary products. » (*Amer. Journ. Anat.*, vol. XXXIII, 1924.)

Id. : « Studies on the Golgi apparatus in gland-cells. I. Glands associated with the alimentary tract. » (*Quart. Journ. micr. Sc.*, vol. LXX, 1926.)
Bowen : « Studies on the Golgi apparatus in gland-cells. II. Glands producing lipoidal secretion, the so-called skin-glands. » (*Quart. Journ. micr. Sc.*, vol. LXX, 1926.)
Id. : « Studies on the Golgi apparatus in glands-cells. III. Lacrimal glands and gland of the male reproductive system. » (*Ibid.*, vol. LXX, 1926.)
Id. : « Studies on the Golgi apparatus in glands-cells. IV. A. critique of the topography, structure and function of the Golgi apparatus in glandular tissue. » (*Ibid.*, vol. LXXX, 1926.)
Id. : « Golgi apparatus and Vacuome. » (*Anat. Rec.*, vol. XXXV, 1927.)
Id. : « A preliminary report on the structural elements of the cytoplasm in plant-cell. » (*Biol. Bull.*, 1927.)
Cajal (R.-Y.) : « Algunas variaciones fisiologico y patologico del apparato reticular de Golgi. » (*Trab. del Lab. de Invest. Biol.*, t. XII, 1915.)
Champy (C.) : « Recherches sur l'absorption intestinale et le rôle des mitochondries dans l'absorption et la sécrétion. » (*Arch. Anat. micr.*, t. XIII, 1911.)
Champy et Carleton : « Observations on the shape of te nucleus and its determination. » (*Quart. Journ. microsc. Sc.*, t. LXV, 1921.)
Ciaccio (C.) : « Contributo alla distribuzione ed alla fisio-patologia cellulare dei lipoidi. » (*Arch. f. Zellforsch.*, Bd. V, 1910.)
Chodat (R.) : « Contribution à l'étude des plastides. » (*Arch. Sc. phys. et natur.*, Genève, 1891.)
Id. : « Rouge. Sur la localisation des peroxydase. » (*C. R. Ac. Sc.*, 1922.)
Cowdry (E.-V.) : « La signification de l'appareil réticulaire interne de Golgi en physiologie cellulaire. » (*Bull. Hist. appl. Physiol.*, 1924.)
Cuénot : « Etudes sur le sang, son rôle et sa formation dans la série animale. I^re^ part., Invertébrés. » (*Arch. Zool. exp.*, t. V, 1887.)
Id : « Etudes sur le sang et les glandes lymphatiques dans la série animale. II^e^ part., Invertébrés. » (*Ibid.*, t. IX, 1891.)
Id. : « L'excrétion. » (Roger : *Traité de Physiologie normale et pathologique*, t. III. Paris, Masson, 1928.)
Dangeard (P.-A.) : « La chlorophylle chez les animaux ». (*C. R. Acad. Sc. Paris*, 1889.)
Id. : « L'évolution des grains d'aleurone en vacuoles ordinaires et la formation des tannins. » (*Ibid.*, 1921.)
Id. : « Sur l'origine des vacuoles aux dépens de l'aleurone pendant la germination des Graminées. » (*Ibid.*, 1922.)
Id. : « Recherches de biologie cellulaire. L'évolution du système vacuolaire chez les végétaux. » (*Le Botaniste*, 15^e^ série, 1923.)
Id. : « Sur la distinction du chondriome des auteurs en vacuome, plastidome et sphérome. » (*C. R. Acad. Sc. Paris*, 1919.)
Id. : « Vacuome, plastidome et sphérome dans l'*Asparagus verticilatus*. » (*Ibid.*, 1920.)
Id. : « Plastidome, vacuome et sphérome dans *Selaginella Kraussiana*. » (*Ibid.*, 1920.)
Diwany : « Etude histologique de l'embryotrophe hématique des Mammifères et du tube digestif de quelques Invertébrés. » (*Thèse Fac. Sc.*, Paris. 1919.)
Id. : « Recherches expérimentales sur l'histophysiologie comparée de l'appareil digestif des Invertébrés hématophages. » (*Arch. anat. Histol., Embriol.*, t. IV, 1925.)
Emberger (L.) : « Contribution à l'étude de la formation des plastes chez les végétaux. » (*C. R. Ac. Sc. Paris*, 1925.)
Id. « Sur la réversibilité des plastes chez les végétaux. » (*C. R. Acad. Sc. Paris*, 1925.)
Id. : « Les mitochondries sont-elles des catalyseurs ? » (*Rev. Hist. appl. Physiol.*, 1925.)

Id. : « La valeur morphologique des plastes des végétaux. » (*Arch. Anat. microsc.*, 1929.)
Fabre (M.) : « Etude sur l'instinct et les métamorphoses chez les Sphégiens. » (*Ann. Sc. Nat. zool.*, 4e, 1856.)
Id. : « Etude sur le rôle du tissu adipeux dans la sécrétion urinaire chez les Insectes. » (*Ann. Sc. Nat.*, 4e vol., XIX, 1863.)
Faure-Frémiet (E.) : « Etudes sur les mitochondries des Protozoaires et des cellules sexuelles. » (*Arch. Anat. micr.*, t. XI, 1909.)
Id. : « L'œuf de *Sabellaria alveolata* L. ». (*Ibid.*, t. XX, 1924.)
Id. : « La structure permanente de l'appareil excréteur chez quelques Vorticellides. » (*C. R. Soc. Biol.*, 1926.)
Faure-Frémiet (E.), Mayer (A.) et Schaeffer (J.) : « Sur la constitution et le rôle des mitochondries. » (*C. R. Soc. Biol.*, 1909.)
Id. : « Sur les réactions chimiques des mitochondries. » (*Ibid.*, 1909.)
Faussek : « Ueber Guaninablagerung bei Spinnen. » (*Zool. Anz.*, Bd. XXXV, 1896.)
Id. : « Zur Cephalopoden Entwicklung. » (*Ibid.*, Bd. XXXV, 1896.)
Id. : « Ueber die Ablagerung des Pigments bei Mytilus. » (*Zeitschr. wiss. Zool.*, Bd. LXV, 1896.
Fischer (H.) : « Ueber das Urinporphyrin. » (*Zeitschr. f. Physiol. Chimie*, Bd. XCV, 1915.)
Fischer (H.) et Hilger (J.) : « Ueber das Vorkommen von Uroporphyrin in der Turakusvögeln. » (*Zeitschr. f. physiol. Chimie*, Bd. CXXXVIII, 1924.)
Id. : « Ueber Blutfarbstoff, in der Hefe. Nachweis von Porphyrin in Pflanzen. » (*Ibid.*, Bd. CXXXVIII, 1924.)
Fischer (H.) et Kögel (Fr.) : « Ueber Coporphyrin und seine Beziehungen zum Bluttfarbstoff. » (*Zeitschr. physiol. Chimie*, 1924.)
Fischer (H.) et Schneller (K.) : « Ueber exogene Porphyrinbildung und Ausscheidung. » (*Zeitschr. physiol. Chimie*, Bd. CXXX, 1923.)
Flemming (W.) : « Beitrage zur Kenntnis der Zelle und ihre Lebenserscheinungen. » (*Arch. f. mikroscop. Anat.*, vol. XVI, XIX et XX, 1877-80-81.)
Id. : « *Morphologie der Zell, Ergebnisse der Anat. und Entwick.*, 1893-98.)
Florentin : « Billigénie pigmentaire normale et pathologique. » (*Thèse Fac. Méd.*, Nancy, d'après R.-H. Roger, 1928.)
Gatenby (J.-Bronte) : « A reinvestigation of the spermatogenesis of Peripatus. » (*Quart. Journ. micr. Sc.*, t. LXIX, 1925.)
Gatenby (J.-Bronte) et Bhattacharya (D.-R.) : « Notes on the Cytoplasma Inclusions in the Spermatogenesis of the India Scorpion, Palamnaeus bengalensis C. Koch. » (*La Cellule*, t. XXXV, 1925.)
Goldschmidt (R.) : « Der chromidial Apparat lebhaft funktionierender Gewbezellen. » (*Zool. Jahrb. Abt. f. Anat.*, 1904.)
Golgi (C.) : « Intorno alla struttura delle cellule nervose. » (*Boll. Soc. Med. Chir. Pavia* et *Arch. Ital. de Biol.*, vol. XXX, 1898.)
Id. : « Sulla struttura delle cellule nervose dei ganglii spinali. » (*Ibid.*, 1898.)
Id. : « Di nuovo sulla struttura delle cellule nervose dei ganglii spinali. » (*Cinquantenaire de la Soc. Biol.*, Paris, 1900.)
Guilliermond (A.) : « Observations vitales sur le chondriome des végétaux et recherches sur l'origine des chromoplastides et le mode de formation des pigments xantophylliens et carotiniens. » (*Rev. gén. Bot.*, t. XXXI, 1919.)
Id. : « Nouvelles recherches sur les constituants morphologiques du cytoplasme de la cellule végétale. » (*Arch. Anat. micr.*, t. XX, 1924.)
Id. : « Observations sur l'origine des vacuoles. » (*La Cellule*, t. XXXVI, 1924.)
Id. : « Recherches sur l'appareil de Golgi et ses relations avec le vacuome. (*Arch. Anat. micr.*, t. XXIII, 1927.)
Id. : « Observations vitales sur l'instabilité de formes des mitochondries et sur leur permanence. » (*Bull. Biol. Fr.-Belg.*, t. LXI, 1927.)

Id. : « Quelques remarques sur l'appareil de Golgi et les méthodes employées pour sa différenciation. » (*Arch. Anat. microscop.*, 1929.)
Id. : « Nouvelles recherches sur la coloration vitale par le rouge neutre. » (*C. R. Ac. Sc.*, 1929.)
Id. : « Nouvelles observations sur l'appareil de Golgi, etc. (*Ibid.*, 1929.)
Id. : « A propos de l'appareil de Golgi dans les cellules végétales et de la valeur des méthodes osmiques employées pour la différenciation de cet appareil. (*Ibid.*, 1929.)
Id. : « Le vacuome des cellules végétales. (*Le Protoplasme*, 1930.)
Id. : « Sur la toxicité des colorants vitaux. » (*C. R. Soc. Biol.*, 1930.)
Id. : « Sur l'emploi des méthodes argentiques pour la coloration des plastes et sur leurs propriétés réductrices. » (*Ibid.*, 1931.)
Id. : « Nouvelles recherches sur le mode de formation cytologique et les caractères micro-chimiques des pigments anthocyaniques. (*C. R. Ac. Sc.*, 1931.)
Id. : « Sur le mode de formation cytologique des pigments anthocyaniques dans la fleur d'*Iris germanica*. (*Ibid.*, 1931.)
Id. : « A propos du chondriome des Champignons. » (*C. R. Soc. Biol.*, 1931.)
Id. : « Sur l'existence fréquente des vacuoles spécialisées chez les végétaux. (*C. R. Ac. Sc.*, 1931.)
Guilliermond (A.) et Mangenot : « Sur la signification des canalicules de Holmgren. » (*C. R. Acad. Sc. Paris*, t. CLXXIV, 1922.)
Id. : « Sur la signification de l'appareil réticulaire de Golgi. » (*Ibid.*, t. CLXXIV, 1922.)
Guilliermond (A.), Mangenot (G.) et Plantefol (L.) : « *Traité de cytologie végétale*. Paris, Le François, 1933.
Henneguy (L.-F.) : « Note sur l'existence des calcosphérites dans le corps graisseux des larves de Diptères. » (*Arch. Anat. microsc.*, vol. I, 1897.)
Id. : « Le corps adipeux des Muscidés pendant l'histolyse. » (*C. R. Acad. Sc. Paris*, CXXXI, 1900.)
Id. : *Les Insectes (morphologie, reproduction, embryogénie)*. Paris, Masson, 1904 .
Hisrchler (J.) : « Ueber die Plasmastrukturen in den Geschlechteszellen für Ascariden. » (*Arch. f. Zellforsch.*, Bd. IX, 1913.)
Id. : « Ueber Plastmastrukturen (Golgi, sher Apparat, Mitochondrien u. a.) in den Tunikaten, Spongien und Protozoenzellen. » (*Anat. Anz.*, Bd. XLVII, 1914.)
Id. : « Ueber Plasmakomponenten (Golgi, sher Apparat, Mitochondrien, etc.) der weiblichen Geschlechtszellen. » (*Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. LXXXIX, 1916.)
Id. : « Ueber den golgischen Apparat embryonaler Zellen. Untersuchungen an Embryonen von Limneus stagnalis. » (*Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. XCI, 1918.)
Id. : « Sur une méthode de noircissement de l'appareil de Golgi. » (*C. R. Soc. Biol.*, t. XC, 1924.)
Id. : « Relations topographiques entre l'appareil de Golgi et le vacuome au cours de la spermatogénèse chez *Phalera bucephala* et *Dasychira selenitica*. » (*Ibid.*, t. XCVIII, 1928.)
Id. : « Sur un appareil de Golgi primaire et secondaire dans les spermatides de *Palomena viridissima Poda* (Rhynchote-Pentatomide). » (*Ibid.*, t. CI, 1929.)
Id. : « Sur la relation entre le noyau et les composants plasmatiques (appareil de Golgi, vacuome) dans les spermatocytes des Lépidoptères. » (*Ibid.*, t. CI, 1929.)
Id. : « Sur la relation entre le noyau et les composants plasmatiques (appareil de Golgi) dans les spermatocytes de *Palomena viridissima Poda* (Rhynchote-Pentatomide). » (*Ibid.*, t. CI, 1929.)
Hirschler (J.) et Monné (L.) : « Comportement de l'idiosome au cours de la

spermatogénèse chez le Lapin *(Lepus cuniculus)*. » (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCVIII, 1929.)

Hirschler (J.) et Hirschlerowa (Z.) : « L'appareil de Golgi et le Vacuome dans une certaine catégorie de cellules somatiques chez la larve de *Phryganea grandis* L. » (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCVIII, chez *Gryllus campestris* L. [Orthoptères] ; *C. R. Soc. Biol.*, t. CIV, 1928.)

Id. : « Sur la coexistence de l'appareil de Golgi, du vacuome et des mitochondries dans les cellules sexuelles mâles. » (*Ibid.*, 1930.)

Hirschlerowa (Z) : « Les composants plasmatiques des cellules génitales femelles de *Phryganea grandis* L. (*Trichoptera*). (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCIX, 1929.)

Hollande (A.-Ch.) : « Différenciation chromatique des éléments de la cellule par l'emploi de quatre colorants électifs. » (*Arch. Zool. exp. et gén.*, t. X, not. et rev., 1912.)

Id. : « La cellule péricardiale des Insectes. » (*Arch. Anat. microsc.*, t. XVIII, 1923.)

Hosselet (C.) : « Contribution à l'étude du chondriome chez les Insectes. » (*Arch. Zool. exp. gén.*, t. LXXII, 1931.)

Hufnagel (A.) : « Recherches histologiques sur la métamorphose d'un Lépidoptère (*Hyponomeuta padella*). » (*Arch. de Zool. exp. et gén.*, t. LVII, 1918.)

Johnson (H.) : « Centrioles and other cytoplasmic components in the male germ cells in the *Gryllidæ*. » (*Zeitschr. f. wiss Zool.*, Bd. CXL, 1931.)

Joyet-Lavergne (Th.) : « Sur le rôle du chondriome dans le métabolisme cellulaire. » (*C. R. Soc. de Biol.*, t. XCVII, 1927.)

Id. : « Sur les rapports entre le nucléole, le chondriome et le glutathion. » (*Ibid.*, t. XCVIII, 1928.)

Id. : « Sur le pouvoir oxydo-réducteur du chondriome. » (*C. R. Acad. Sc.*, 1928.)

Id. : « Sur quelques procédés de recherche microscopique du glutathion dans les cellules. » (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCVIII, 1928.)

Id. : « Glutathion et chondriome. » (*Protoplasma*, VI, 1929.)

Keilin (D.) : « On cytochrome. A respiratory pigment, common to animal, yeast and higher plants. » (*Proc. Roy. Soc.*, 1925.)

Id. : « Le Cytochrome. » (*Soc. de Biol.*, Réunion plénière, 1927.)

Id. : « Cytochrome and respiratory enzymes. » (*Proc. Roy. Soc.*, 1929.)

Ludford (R.-J.) : « Nuclear activity during malanosis : with special reference to malanin formation in a melanotic sarcoma. » (*Journ. Roy. microsc. Soc.*, 1924.)

Id. : « The vital staining of normal and malignant cells. I. Vital staining with trypan blue and the cytoplasmic inclusions of liver and kidney cells. » (*Proceed Royal Soc. London*,, 1928.)

Leidig (Fr.) : « Einiges über den Fettkörper der Arthropoden. » (*Arch. f. Anat. Physiol. u. wissensch. Med.*, 1863.)

Mac Munn : « Observations on the colouring matters of the so-called bile of invertebrates. » (*Proc. Roy. Soc. London*, 1883.)

Id. : « Contribution to animal chromatology. » (*Quart. Journ. micr. Sc.*, vol. XXX, 1889.)

Mangenot (G.) : « Sur la présence de vacuoles spécialisées dans les cellules de certains Végétaux. » (*C. R. Soc. Biol.*, 1927.)

Id. : « Sur les phénomènes dits d'agrégation et la disposition des vacuoles dans les cellules conductrices. » (*C. R. Ac. Sc.*, 1929.)

Id. : « Sur les phénomènes de fragmentation vacuolaire dits d'agrégation. » (*Ibid.*, 1929.)

Mayer (A.), Rathery et Schaeffer (J.) : « Sur le protoplasme de la cellule hépatique. » (*Journ. Physiol. Path. gén.*, 1910.)

Mayer (A.) : « Action des fixateurs chromo-osmiques sur les lipoïdes des tissus. » (*C. R. Soc. Biol.*, 1912.)

Id. : « Les granulations ou mitochondries des cellules hépatiques. » (*Journ. Physiol. Path. gén.*, 1914.)

Mayer (A.) et Schaeffer (J.) : « Sur la structure des gels. Applications à l'étude de la construction du protoplasme animal. » (*C. R. Soc. Biol.*, 1908.)

Id. : « Une hypothèse de travail sur le rôle physiologique des mitochondries. » (*Ibid.*, 1913.)

Mayer (A.) et Würmser (R.) : « Sur l'oxydabilité des corps organiques à la température ordinaire. » (*Ann. Physiol. et Ph. chim. biol.*, 1926.)

Meves (F.) : « Historisch-kritische Untersuchungen ueber Plastosomen der Pflanzenzellen. » (*Arch. mikr. Anat.*, 1917.)

Id. : « Ueber Umwandlung von Plastosomen in Sekretkügelchen nach Beobachtungen in Pflanzenzellen. » (*Ibid.*, 1918.)

Millot (J.) : « Le pigment purique chez les Vertébrés inférieurs. » (*Bull. Biol. France-Belgique*, t. LVII, 1923.)

Id. : « Contribution à l'histophysiologie des Aranéides. » (*Ibid.*, suppl. VIII, 1926.)

Monné (L.) : « Observations sur les spermatocytes des Mollusques après coloration vitale (appareil de Golgi-vacuome). » (*C. R. Soc. Biol*, t. XCVII, 1927.)

Id. : « Les structures fibrillaires dans les cellules sexuelles mâles chez *Helix lutescens*. » (*Ibid.*, t. CI, 1928.)

Mulon (P.) : « Sur le pigment des capsules surrénales chez le cobaye (1903). » (*C. R. Assoc. Anat. Liége*, d'après Verne, 1926.)

Id. : « Rapport de la cholestérine avec la pigmentation. » (*C. R. Soc. Biol.*, 1913.)

Id. : « Rôle des lipoïdes dans la pigmentogénèse. » (*Ibid.*, 1913.)

Nagel : « Ueber die Lebendbeobachtung und Beeinflussung von Vitafärbungs Vorgängen bei der Larve von Coretrha plumicornis. » (*Zeitschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat.*, t. VI, 1927.)

Nageotte (J.) : *L'organisation de la matière dans ses rapports avec la vie.* Paris, Alcan, 1922.

Nakahara (W.) : « Preliminary note on the nuclear division in the adipose cells of Insects. » (*Anat. Rec.*, vol. XIII, 1917.)

Nath (V.) : « Mitochondria and sperm tail formation, with particular reference to moths, Scorpions and Centipedes. » (*Quart. Journ. micr. Sc.*, vol. LXIX, 1925.)

Id. : « Egg follicle of Culex. » (*Quart., Journ. micr. Sc.*, vol. LXIX, 1925.)

Id.: « Studies on the shape of the Golgi apparatus. I. Egg. follicle of Culex. » (*Zeitschr. mikr. Anat.*, Bd. VIII, 1929.)

Id. : « Studies on the shape of the Golgi apparatus. II. Observations on the fresch Egg of the Indian Eartworm, Pheretima posthuma. » (*Quart. Journ. of mikr. Sc.*, vol. LXXIII, 1929-30.)

Nassonow (D.-N.) : « Das Golgi Binnennetz und seine Beziehungen zu der Sekretion. » (*Arch. mikr. Anat.*, Bd. CXVII, 1923.)

Id. : « Das Golgische Binnennetz und seine Beziehungen zur der Sekretion. » (*Arch. mikr. Anat. u. Entwicklungsmech.*, Bd. C., 1924.)

Id. : « Das Excretionsapparat (contractile vacuole) der Protozoen als Homologon des Golgischen Apparates der Metazoazellen. » (*Ibid.*, Bd. CIII, 1924.)

Id. : « Zur Frage über den Bau und Bedeutung des lipoiden Excretionsapparates bei Protozoa. » (*Zeitschr. Zellforsch. u. mikr. Anat.*, Bd. II, 1925.)

Id. : « Die physiologische Bedeutung des Golgi-Apparatus im Lichte der Vitafärbungsmethode. » (*Ibid.*, Bd. III, 1926.)

Id. : « Die Tätigkeit des Golgischen Apparates in den Epithelzellen des Epididymis. » (*Ibid.*, Bd. III, 1926.)

Noël (R.) : « Sur quelques attitudes fonctionnelles du chondriome de la cellule hépatique. » (*C. R. Ac. Sc.*, 1921.)

Id. « Recherches histopathologiques sur la cellule hépatique des Mammifères. » (*Arch. Anat. micr.*, t. XIX, 1922.)

Id. : « Que deviennent les chondriosomes après l'élaboration des granulations intra-cellulaires ? » (*Bull. d'Hist. appl.*, t. I, 1924.)

Id. : « La structure de la substance protoplasmique dans les plaques motrices des Vertébrés. » (*Ibid.*, t. II, 1925.)

Id. : « Sur le chondriome de la cellule hépatique chez certains Poissons. » (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCVIII, 1928.)

Noël (R.) et Paillot (A.) : « Sur le chondriome des cellules péri-cardiales du *Bombyx* du mûrier et de *Pieris brassicæ*. » (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCV, 1926.)

Nussbaum (Z.) : « Ueber den sogenannten inneren Golgischen Netzapparat und sein Verhältnis zu den Mitochondrien, Chromidien und anderen Zellstrukturen im Tierreich. » (*Arch. f. Zellforsch.*, t. X, 1913.)

Nussbaum et Hilarowicz (J.) : « Ueber das Verhalten des Chondrioms während der Eibildung bei *Dytiscus marginalis* L. » (*Zeitsch. f. wiss. Zool.*, Bd. CXVII, 1917.)

Paillot (A.) et Noël (R.) : « Recherches histophysiologiques sur le tissu adipeux des larves d'Insectes. » (*Bull. Histol. appl.*, t. V, 1928.)

Parat (M.) : « Contribution à l'étude morphologique et physiologique du cytoplasme : chondriome, vacuome (appareil de Golgi), enclaves, etc., *p*H, oxydases, *r*H de la cellule animale. » (*Arch. d'Anat. microsc.*, t. XXIV, 1928.)

Pérez (Ch.) : « Contribution à l'étude des métamorphoses. » (*Thèse Fac. Sc.* de Paris, et *Bull. Sc. de la France et de la Belgique*, t. XXXVII, 1902.)

Id. : « Recherchés histologiques sur la métamorphose des Muscidés (*Calliphora erythrocephala* Mg.). » (*Arch. de Zool. exp. et gén.*, t. IV, 1910.)

Id. : « Observations sur l'histolyse et l'histogénèse dans la métamorphose des Vespides (*Polistes gallica* L.). » (*Mém. Acad. Roy. Belgique*, t. III, 1911.)

Id. : « Sur les inclusions des cellules grasses des Insectes pendant la métamorphose. » (*Arch. de Zool. exp. et gén.*, t. LIX, not. et rev., 1920.)

Perroncito (A.) : « Contribution à l'étude de la biologie cellulaire. Mitochondries, chromidies et appareil réticulaire interne dans les cellules spermatiques, les phénomènes de la dictyokinèse. » (*Arch. ital. de Biol.*, t. LIV, 1910.)

Pfeffer (W.) : *Physiologie végétale*. Trad. par Friedel, Paris, 1912.

Platner (G.) : « Beiträge zu Kenntniss der Zelle. i. ihrer Teilungserscheinungen. » (*Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. XXXIII, 1889.)

Policard (A.) : « Sur le rôle du chondriome dans la formation des cristaux intraprotoplasmiques d'hémoglobine dans la cellule hépatique. » (*Bibl. anatomique*, 1912.)

Prenant (A.) : « Observations sur les cellules pigmentaires et le pigment des Amphibiens. » (*C. R. Assoc. Anat.*, Nancy. 1909.)

Id. : « Les mitochondries et l'ergastoplasme. » (*Journ. Anat. et Physiol.*, 1910.)

Prenant (M.) : « Recherches sur les rhabdites des Turbellariés. » (*Arch. Zool. gén. et exp.*, t. LVIII, 1919.)

Id. : « Sur l'apparition de l'hémoglobine dans les hématies des Vertébrés. » (*C. R. Soc. Biol.*, 1921.)

Id. : « Etudes histologiques sur les peroxydases animales. » (*Arch. morph. gén. et exp.*, 1924.)

Id. : « La valeur des réactions histologiques des ferments oxydants. » (*Bull. Hist. appl. à la Physiol.*, 1925.

Id. : « Les peroxydases animales sont-elles diffuses ou figurées ? » (*C. R. Soc. Biol.*, 1925.)

Id. : « Granulations à peroxydases et granulations oxybenzidinophiles. » (*Bull. Hist. appl. à la Physiologie*, 1925.)

Id. : « Sur la question des granulations d'oxydases. » (*Ibid.*, 1926.)
Pryde (J.) : *Recent advances in biochemistry*, Londres, J.-A. Churchill, 1928.
Radu (V.) : « Le noyau générateur de mitochondries dans les cellules glandulaires du canal déférent chez *Armadillidium vulgare* Latr. » (*C. R. Biol.*, t. CIII, 1930.)
Regaud (Cl.) : « Sur les mitochondries de l'épithélium séminal. Faits et hypothèses relatifs à leur constitution. » (*C. R. Soc. Biol.*, 1908.)
Id. : « Les mitochondries, organes de la formation éclectique et pharmacopexique des cellules. » (*Rev. de Médecine*, 1911.)
Id. : « Mitochondries et symbiotes. » (*C. R. Soc. Biol.*, 1919.)
Rich : *Formation of the Bile Pigment*, 1925.
Roger (R.-H.) : « Physiologie du foie. » (*Traité de Physiologie normale et pathologique*, Paris, Masson, 1928.)
Sachs (J.) : *Traité de Botanique* (trad. van Tieghem). Paris, 1874.
Schimper (W.) : « Ueber Chlorophylkörner, Stärkebildner und Farbkörper. » (*Bot. Zentralblatt*, 1883.)
Sjövall (E.) : « Ein Versuch des Binnennetz von Golgi-Kopsch bei der Spermato-und Ovogenese zu homologisieren. » (*Anat. Naz.*, Bd. XXVIII, 1906.)
Tieghem (van Ph.) : « Hydroleucytes et grains d'aleurone. » (*Journ. de Botanique*, 1888.)
Id. : *Traité de Botanique*, 1891.
Tuzet (O.) : « Observations sur le vivant des composants cytoplasmiques des éléments mâles typiques du mollusque *Prosobranche Pollia Orbignyi Payr.* » (*C. R. Soc. Biol.*, vol. XCVIII, 1928.)
Id. : « Sur la spermatogénèse de *Theodoxia fluviatilis* Sand, *Bythinia tentaculata* L. et *Cyclostoma elegans.* » (*Ibid.*, 1928.)
Id. : « Sur la spermatogénèse de *Bythinia tentaculata.* » (*Ibid.*, 1928.)
Id. : « Spermatogénèse et colorations vitales chez la Tubulaire. » (*Ibid.*, 1929.)
Id. : « Recherches sur la spermatogénèse des Prosobranches. (*Arch. de Zool. expérim.*, vol. LXX, 1930.)
Vejdovsky (F.) : « Quelques remarques sur la structure et le développement des cellules adipeuses et des œnocytes pendant la nymphose de l'Abeille. » (*La Cellule*, vol. XXXV, 1925.)
Voinov (D.) : « Sur une formation juxtanucléaire dans les éléments sexuels du *Gryllotalpa vulgaris*, caduque à la fin de la spermiogénèse. » (*C. R. Soc. Biol.*, vol. LXXIX, 1915.)
Id. : « Sur une nouvelle inclusion cytoplasmique prenant part à la formation du perforateur dans les éléments mâles du *Gryllotalpa vulgaris.* » (*Ibid.*, vol. LXXXVIII, 1923.)
Id. : « Les éléments sexuels de *Gryllotalpa vulgaris.* » (*Arch. de Zool. expér. gén.*, vol. LXIII, 1925.)
Id. : « Sur la nature de l'appareil « sphérulaire ». Réponse à Robert-H. Bowen. » (*Ibid.*, vol. LXV, 1926.)
Id. : « Le vacuome de l'appareil de Golgi dans les cellules génitales mâles de *Notonecta glauca.* » (*Ibid.*, vol. LXVII, 1927.)
Id. : « Le vacuome dans les cellules génitales mâles de *Notonecta glauca.* » (*C. R. Soc. Biol.*, vol. XCVI, 1927.)
Id. : « Deux constituants cellulaires: l'appareil de Golgi et les dyctyosomes. » (*Ibid.*, vol. XCIX, 1928.)
Id.: « Les parasomes sont des ergastoblastes (dictyosomes). » (*Ibid.*, vol. XCIX, 1928.)
Id. : « Mécanisme sécrétoire des cellules. » (*Ibid.*, vol. CI, 1929.)
Id. : « Le corps vitellin de Balbiani est une formation ergastoblastique. » (*Ibid.*, vol. CVIII, 1931.)
Voinov-Iuga (V.) : « La pigmentogénèse chez les larves de *Simulium.* » (*C. R. Soc. Biol.*, 1925.)

Id. : « Sur l'existence d'un tissu mésenchymateux vacuolaire chez les larves de *Chironomus.* » (*Ibid.*, 1927.)

Id. : « La pigmentogénèse chez les larves de *Simulium.* » (*Arch. Zool. expér.*, 1928.)

Id. : « Excretia prin intermediul cromatocitelor la Nevertebrate. » (L'excrétion par l'intermédiaire des chromatocytes chez les Invertébrés. » (*Thèse pour doctorat ès sciences,* Université de Bucarest, 1929.)

Id. : « Les pigments de la *Glossosiphoria paludosa.* » (*Arch. Zool. expér. gén*, t. LXXI, 1931.)

Wielowiejski (H.-V.) : « Ueber die Fettkörper von Corethra plumicornis und seine Entwicklung. » (*Zool. Anz.*, Bd. XXVIII, 1883.)

Willstaetter : « Die Blattfarbstoffe. » (*Abderhalden. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden,* Abt. I, Teil XI, Heft I, 1924.)

Whiple : « The origini and significance of constituents of the bile. » (*Physiol. Rewiews,* 1922.)

EXPLICATION DES PLANCHES

Planche I

Fig. 1. — *Portion du tissu pigmentaire tégumentaire d'une larve de 4 millimètres de long, vu par transparence* (× 1050). — Le tissu est à l'état syncytial, ayant l'aspect d'un réseau à mailles irrégulières. Dans un cytoplasme semi-fluide et incolore, on observe des sphérules pigmentaires *(s. p. b.)* de couleur verte et quelques sphérules lipo-protéiques *(s. l. j.)* colorées en jaune. Les sphérules pigmentaires sont peu nombreuses, les trophocytes biliverdiniques étant encore au début de leur activité sécrétoire.

Fig. 2. — *Portion du tissu trophique tégumentaire d'une larve de 8 millimètres de long, vu par transparence* (× 1050). — Dans le réseau pigmentaire, syncytial, on observe des noyaux *(n.)*, de nombreuses sphérules biliverdiniques *(s. p. b.)* et quelques sphérules lipo-protéiques jaunes *(s. l. j.)*. Le cytoplasme incolore est peu abondant. Quoique la larve fut examinée en automne, son tissu trophique ne contient que peu de sphérules lipoïdiques.

Planche II

Fig. 3. — *Tissu trophique tégumentaire dégénéré, observé sur le vivant, chez une larve ayant 9 millimètres de long* (× 1050). — Dans les portions, marquées par la dégénérescence *(D.)*, les inclusions biliverdiniques perdent leur individualité, fusionnant en une masse irrégulière, non homogène, colorée en vert. Les portions dégénérées du réseau trophique sont englobées par des leucocytes mobiles.

Fig. 4. — *Tissu trophique réticulé du réseau superficiel, fixé et imprégné par la méthode de* Mann-Kopsch (fixation, 48 heures; imprégnation pendant 16 jours dans une solution à 2 % d'acide osmique; sans aucune coloration; × 3000). — Les sphérules biliverdiniques et les sphérules lipo-protéiques ont réduit l'acide osmique. Les sphérules lipo-protéiques, n'étant pas insolubilisées, furent dissoutes par le xylol, leur place apparaissant en creux *(s. l.)*. Les sphérules biliverdiniques, correspondant à un vacuome, à l'état dispersé, se sont imprégnées uniformément, leur contenu étant homogène; leur forme est pourtant devenue irrégulière, polyédrique.

Fig. 5. — *Tissu trophique péri-intestinal d'une larve de 7 millimètres de long, vu par transparence* (le noyau tétra-pyrrolique est emmagasiné dans les trophocytes de cette larve sous la forme de *bilirubine*; × 1050). — Le vacuome, quoique à l'état condensé *(A.)* présente une constitution homogène, le pigment bilirubinique imprégnant uniformément le contenu vacuolaire. En *(B.)* fut dessinée une portion du réseau superficiel, pour faire ressortir la différence de taille existant entre leurs sphérules bilirubiniques respectives.

Planche III

Fig. 6. — *Portion d'un cordon moniliforme, imprégné par la méthode* Mann-Kopsch (fixation, 48 heures ; imprégnation pendant 21 jours ; sans aucune coloration; × 3000). — Ni le vacuome, ni les ergastoblastes n'ont réduit l'acide osmique. Le seul imprégné est l'appareil chondriosomique, qui se présente sous la forme de mitochondries *(m.)* et de chondriochontes *(ch.)*, contenus dans le cytoplasme péri-vacuolaire. Dans les vacuoles *(v.)*, représentées par des excavations vides, creusées dans le cytoplasme, sont contenus des corpuscules biliverdiniques *(c. b.)*, colorés en gris foncé à la suite de l'imprégnation par l'osmium.

Fig. 7. — *Tissu trophique péri-intestinal à ergastoblastes imprégnés* (e.) *par la méthode* Mann-Kopsch (fixation, 48 heures ; imprégnation à l'acide osmique à 2 % pendant 26 jours; × 3000). — Les ergastoblastes, constitués par une enveloppe chromophylle et un contenu chromophobe, sont appliqués à la surface des vacuoles, vidées de leur contenu liquide. A l'intérieur de quelques vacuoles, on observe des corpuscules biliverdiniques *(c. b.)*. Dans la plupart des vacuoles, les corpuscules biliverdiniques ne furent pas conservés, car, trop durcis lors de l'action prolongée de l'acide osmique, ils furent enlevés par le rasoir.

Fig. 8. — *Portion d'un cordon moniliforme d'une larve de 8 millimètres de long, vu par transparence sur le vivant* (× 700). — De la portion rétrécie du cordon, occupée par des éléments jeunes, partent des ramifications *(r.)* qui s'insinuent dans les espaces restés libres parmi les autres organes.

Fig. 9. — *Tissu trophique péri-intestinal, imprégné par la méthode* Mann-Kopsch (fixation, 48 heures; imprégnation pendant 16 jours; sans aucune coloration; × 3000). — Le vacuome fut le seul constituant cellulaire imprégné, l'osmium se déposant à la limite d'entre les vacuoles liquides et le cytoplasme. Le dépôt d'osmium ne se fit pas d'une façon régulière tout autour de la limite de séparation entre les deux phases, mais seulement par endroits, se continuant aussi à l'intérieur des vacuoles sous la forme de prolongements irréguliers réticulaires. Leur contenu liquide disparaissant, les vacuoles apparaissent en creux *(v.)* et renferment des corpuscules biliverdiniques noirâtres *(c. b.)*.

Planche IV

Fig. 10. — *Tissu trophique péri-intestinal, fixé et coloré par la méthode* Mann-Kopsch, *dont les ergastoblastes furent imprégnés* (× 3700). — Les ergastoblastes, ayant la forme de lamelles irrégulières, sont constitués par une coque chromophylle *(a.)* et un contenu chromophobe *(b.)*. Ils sont appliqués à la surface des vacuoles, constituant le couple ergastoblastes + vacuome.

Fig. 11. — *Portion d'un cordon moniliforme d'une larve de 4 millimètres de long, vu par transparence sur le vivant* (× 1050). — Dans la portion rétrécie du cordon, on observe quelques petites sphérules biliverdiniques

(s. p. b.), à contenu homogène, uniformément colorées en vert, identiques à celles trouvées dans le tissu pigmentaire périphérique. Dans les portions renflées du cordon, à côté de ces sphérules, il existe aussi d'autres vacuoles *(v. i.)*, de taille variable, contenant, dans un liquide incolore, des concrétions biliverdiniques *(c. b.)*. Les trophocytes renferment aussi quelques rares sphérules jaunes *(s. l. j.)*, de nature lipoprotéique. Les éléments constituant les cordons longitudinaux moniliformes sont à l'état syncytial.

Planche V

Fig. 12. — *Tissu trophique biliverdinique d'une larve de 7 millimètres de long, vu par transparence sur le vivant* (× 700). — De la portion rétrécie du cordon moniliforme *(A.)* partent des ramifications *(r.)* occupées par des éléments jeunes qui s'insinuent dans les espaces aménagés parmi les muscles *(m.)*. Les jeunes trophocytes, glissant au long de ces ramifications, s'accumulent en des masses plus importantes, là où l'arrangement des autres organes leur permet *(B.)*. De ces agglomérations d'éléments trophiques partent d'autres prolongements qui, s'insinuant parmi les différents organes, constituent un réseau dont les éléments glissent lentement vers la périphérie, où ils forment le réseau tégumentaire. En *(A.)* le vacuome est à l'état condensé *(v. i.)*; les ramifications et les trophocytes situées en *(B.)* contiennent un vacuome à l'état diffus *(s. p. b.)*.

Planche VI

Fig. 13. — *Tissu trophique du réseau tégumentaire d'une larve de 5 millimètres de long, qui resta pendant 20 minutes dans une solution diluée de rouge neutre* (× 3000). — Le colorant vital est emmagasiné par le vacuome de la cellule, représenté par les sphérules biliverdiniques *(s. p. b.)*. La tendance au fusionnement est accentuée à la suite de cet emmagasinage, qui accélère l'évolution du vacuome. On observe de nombreuses vacuoles en plein procès de fusionnement *(s. f.)*. Celles qui ont atteint certaines dimensions n'incorporent plus d'autres vacuoles *(s. p. b.)*. Le rouge neutre met aussi en évidence des primordia des vacuoles *(p. v.)*, formations à la limite de la visibilité. Les sphérules lipo-protéiques, colorées naturellement en jaune par des composés carotinoïdes, ne fixent pas les colorants vitaux *(s l. j.)*.

Fig. 14. — *Tissu trophique tégumentaire d'une larve de 8 millimètres de long, fixé par le procédé de* Parat-Dietrich *pour la mise en évidence des lipoïdes* (fixation pendant 6 heures, dans du Zenker-formol post-chromisation, 48 heures; coloration par le Soudan III en solution alcoolique à 70°, pendant 6 heures à 40° C; montage dans de la glycérine-albuminée ; × 3000). — Les sphérules jaunes *(s. l. j.)* se colorent en rouge vermillon; elles contiennent donc des lipoïdes. Les sphérules biliverdiniques *(s. p. b.)* sont brunifiées à la suite de l'action du bichromate de K. Le noyau *(N.)* reste incolore.

Fig. 15. — *Portion d'un cordon moniliforme, fixé par la méthode* Dietrich-Parat *et coloré par le procédé de* Cowdry (× 3000). — Dans un cytoplasme basophile, on observe l'appareil chondriosomique, représenté par des mitochondries *(m.)* et des chondriochontes *(ch.)*. En *(N.)*, le noyau, déformé par la pression exercée sur lui par le vacuome hypertrophié, contient un nucléole acidophile *(n.)*. Le vacuome, à l'état condensé, est hypertrophié au maximum, occupant presque tout le corps cytoplasmique. Le contenu dialysable des vacuoles disparaissant sur les préparations histologiques, le vacuome apparaît comme des excavations

du cytoplasme *(v. i.)*, qui contiennent des corpuscules biliverdiniques *(c. b.)* brunifiés. Dans quelques-unes des vacuoles, on observe des formations acidulaires de pigment biliverdinique cristallisé *(b. c.)*. On observe aussi, sur le vivant, des cristaux de biliverdine dans les plus grosses vacuoles du tissu trophique profond.

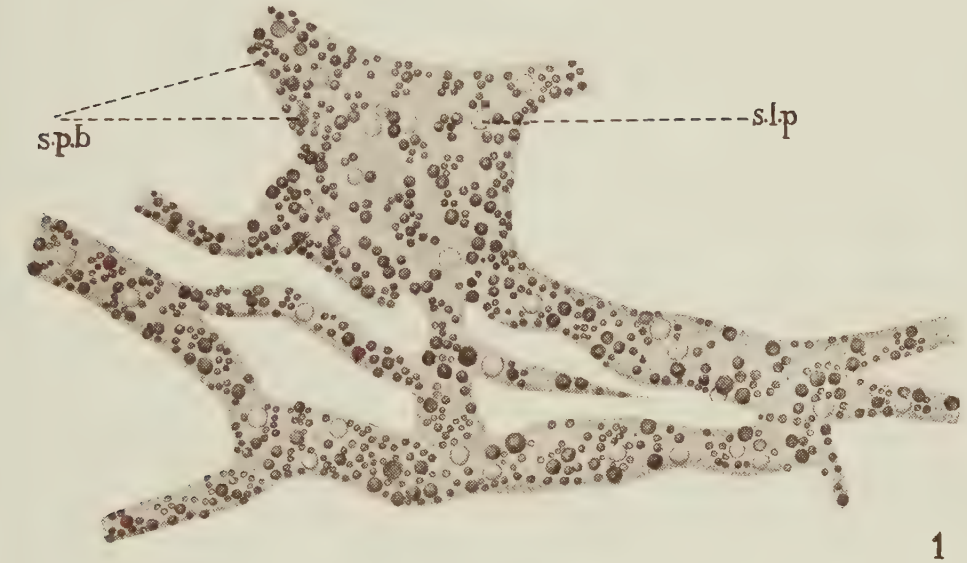
Fig. 16. — *Tissu trophique superficiel, fixé par la méthode de* Ciaccio (fixation pendant 12 heures), *sans post-chromisation et coloré par la fuchsine acide vert de méthyle* (× 2900). — Sous l'influence du fixateur, les éléments constitutifs du réseau biliverdinique ont rétracté leurs prolongements, se sont individualisés et ont revêtu une forme globuleuse. Dans le cytoplasme, à côté des sphérules biliverdiniques brunifiées *(s. p. b.)*, on observe aussi des corpuscules fuchsinophiles *(e.)*, correspondant à des ergoblastes imparfaitement fixés.

Planche VII

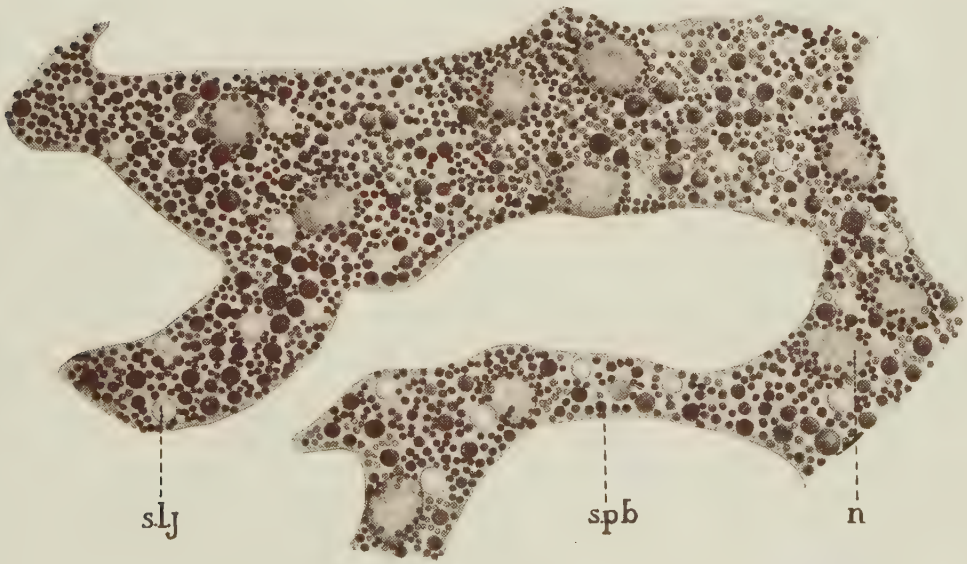
Fig. 17. — *Tissu trophique péri-intestinal, fixé par le procédé de* Ciaccio, *sans post-chromisation et coloré par la méthode de* Cowdry (× 2900). — Le contenu liquide des vacuoles disparaissant, celles-ci apparaissent en creux *(v. i.)*. A leur intérieur, on remarque des corpuscules biliverdiniques brunifiés *(c. b.)*. Dans le cytoplasme péri-vacuolaire, on distingue des ergastoblastes imparfaitement fixés.

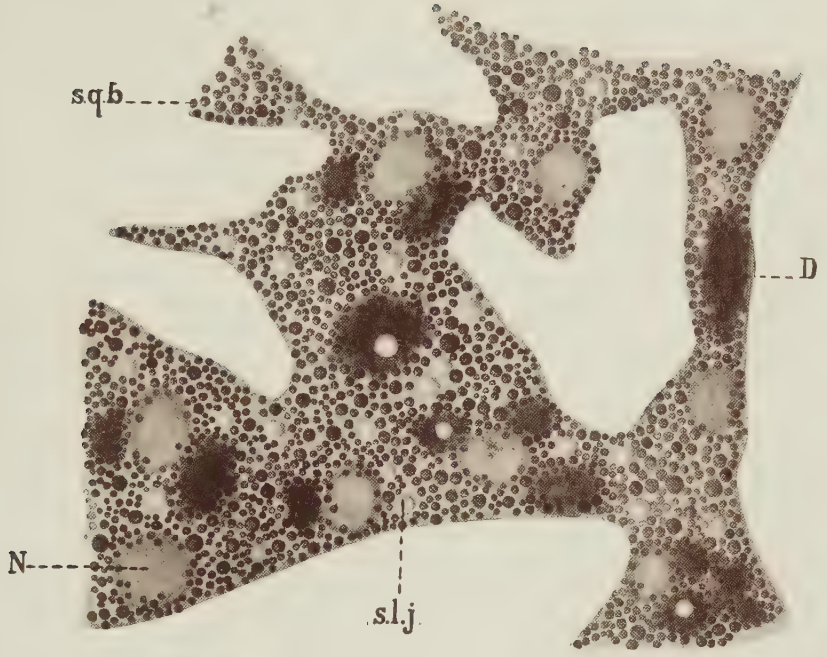
Fig. 18. — *Portion du tissu trophique tégumentaire d'une larve de 8 millimètres de long, fixé par le procédé de* Parat-Dietrich (fixation, pendant 6 heures, dans du Zenker-formol; post-chromisation pendant 48 heures) *et coloré par la méthode de* Cowdry (fuchsine acide vert de méthyle) (× 3000). — Dans un cytoplasme basophile, on observe l'appareil chondriosomique constitué par des mitochondries *(m.)*, des chondriochontes *(ch.)* et des plastes *(p.)*, sur lesquels se sécrètent les réserves lipo-protéiques. Les sphérules lipo-protéiques jaunes *(s. l. j.)* sont ici fuchsinophiles, comme le reste de l'appareil chondriosomique. On remarque que les plastes s'accroissent progressivement pour se transformer dans les grosses boules lipo-protéiques. Le vacuome, représenté par les sphérules biliverdiniques *(s. p. b.)*, est à l'état dispersé. Le noyau *(N.)* contient un réseau et des corpuscules chromatiniens et un ou plusieurs nucléoles *(n.)*.

Fig. 19. — *Cordon trophique moniliforme fixé par la méthode* Parat-Dietrich *et coloré par le procédé de* Cowdry (× 3000). — Le vacuome, très hypertrophié, est à l'état condensé. Il est représenté par de grosses vacuoles *(v.)* dont le contenu incolore et dialysable a disparu à la suite des manipulations histologiques. Ces vacuoles vidées contiennent des corpuscules biliverdiniques de taille différente *(c. b)*. Le noyau *(N.)*, déformé à cause de l'hypertrophie du vacuome, contient un réseau chromatinien et un ou plusieurs nucléoles. L'appareil chondriosomique, moins développé que dans le tissu superficiel, est constitué par des mitochondries *(m.)*, des chondriochontes *(ch.)* et des plastes *(p.)*, sur le support desquelles sont élaborées les sphérules lipo-protéiques *(s. l. j.)*.

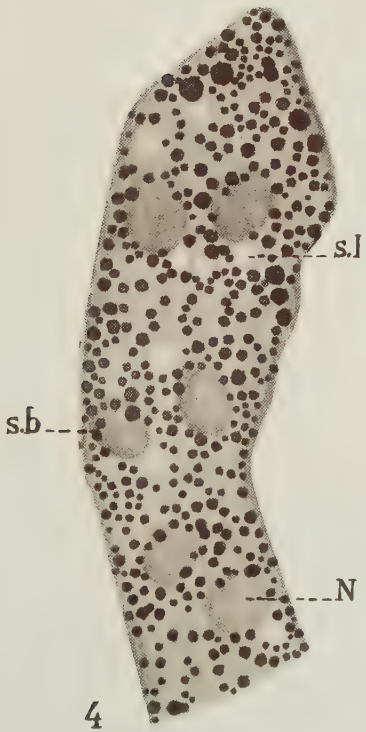


1

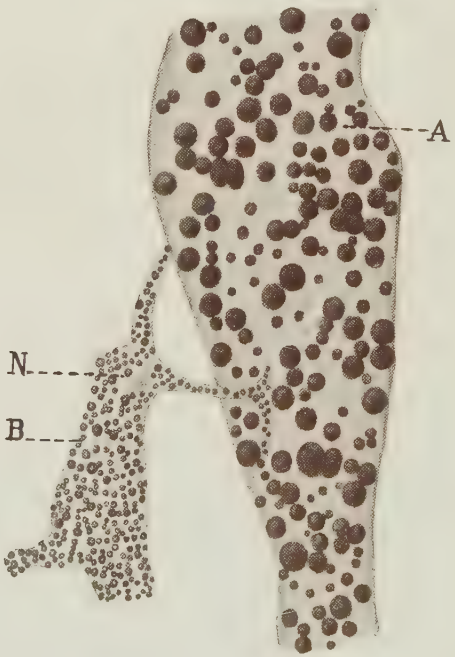




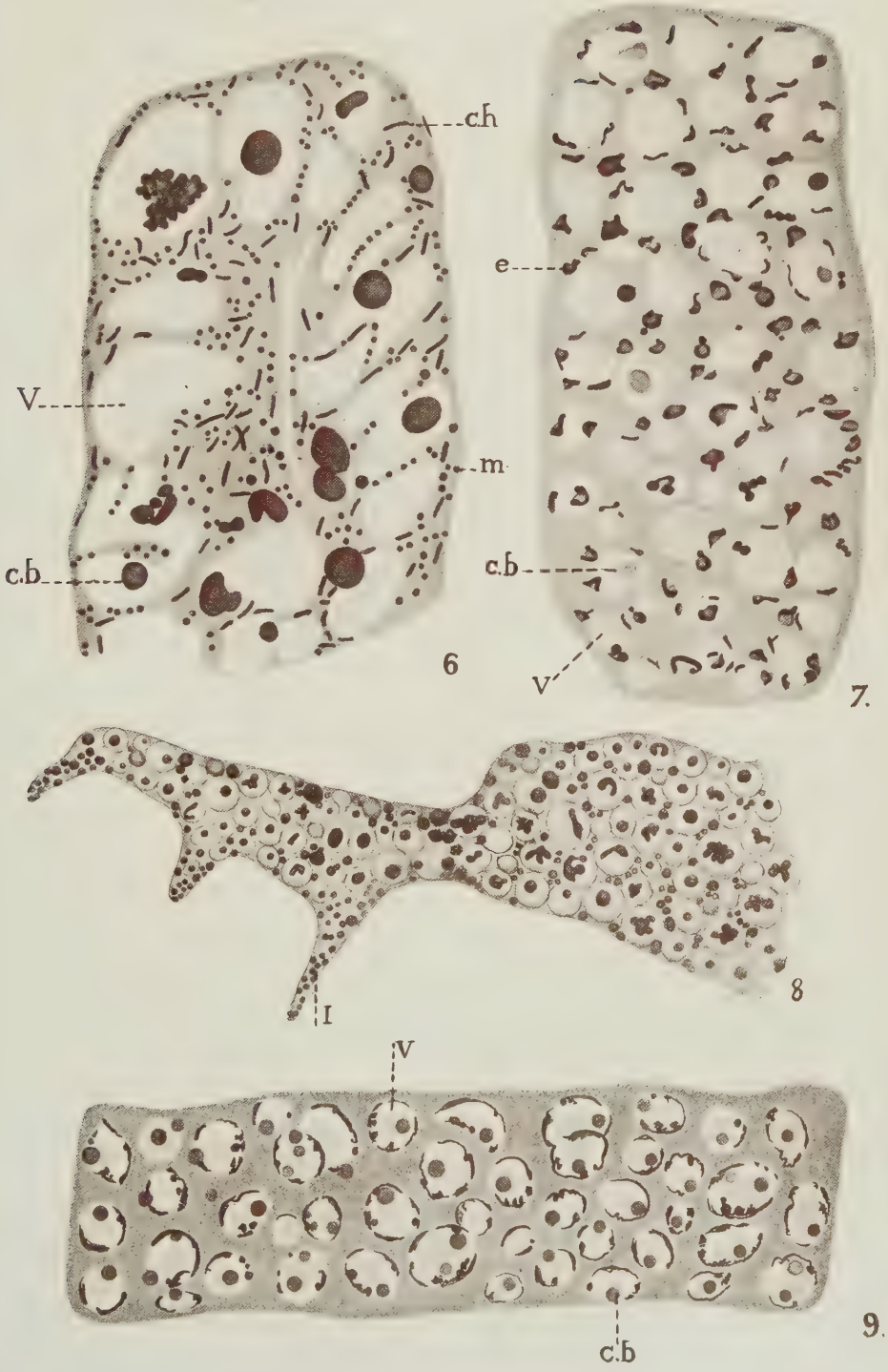
3.

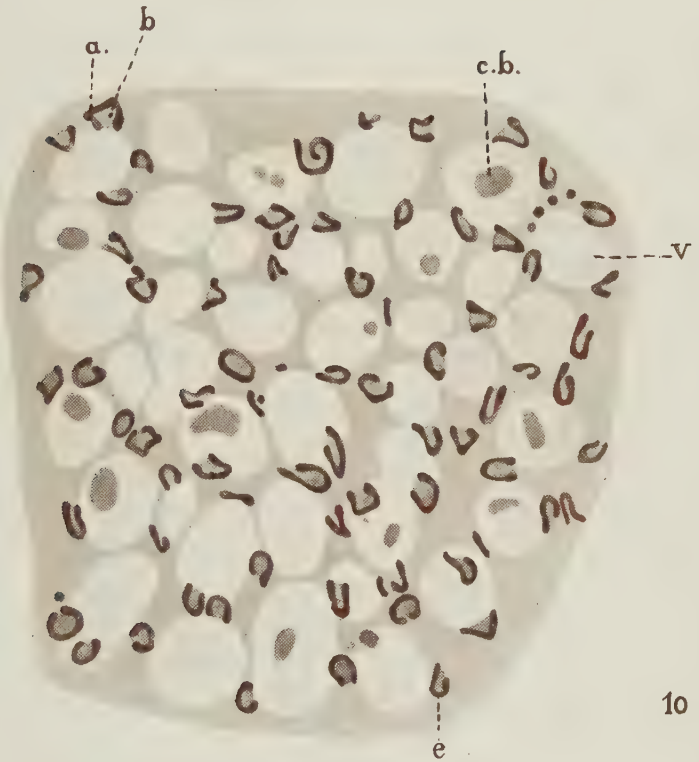


4

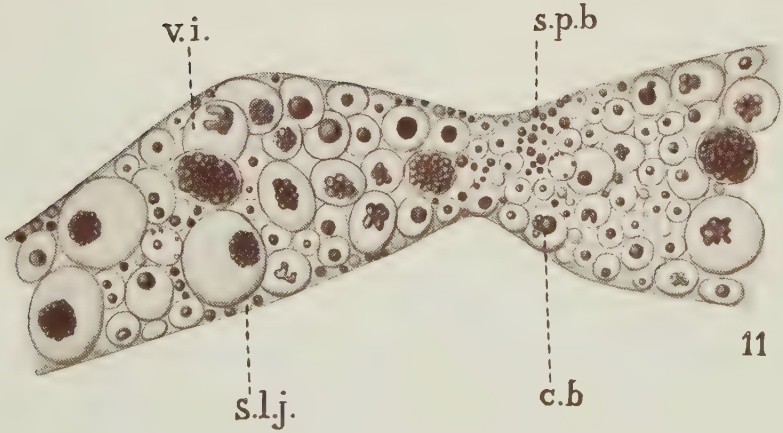


5.


c.h
V
m
c.b
6
e
c.b
V
7.
I
8
V
c.b
9.

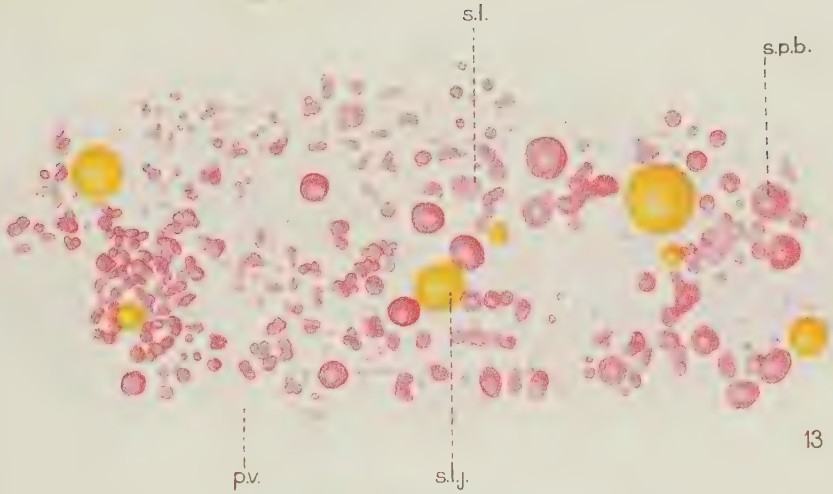


10

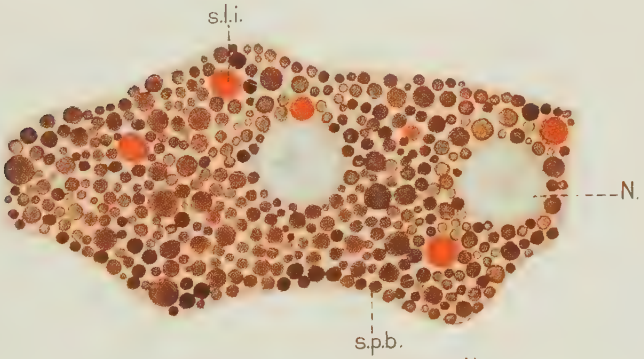


11

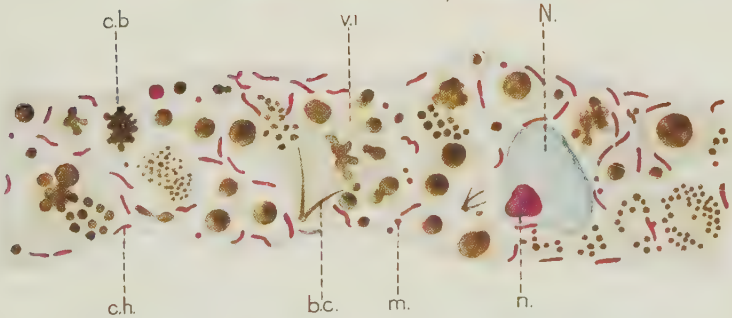
12



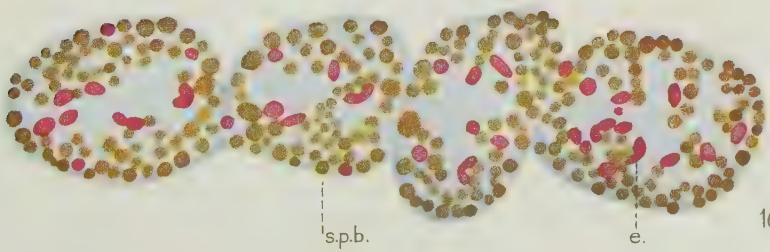
13



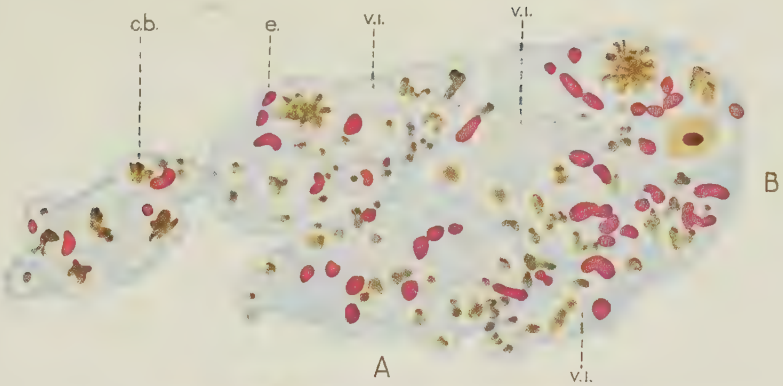
14



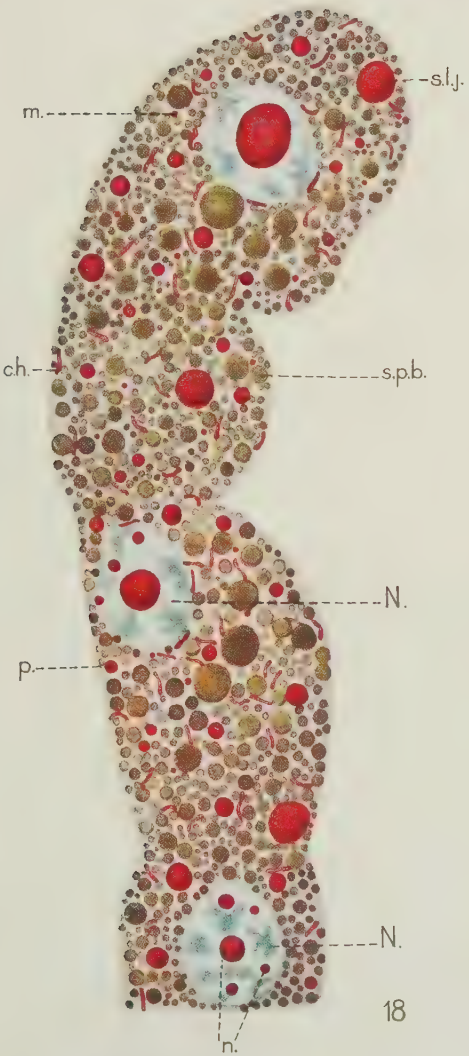
15



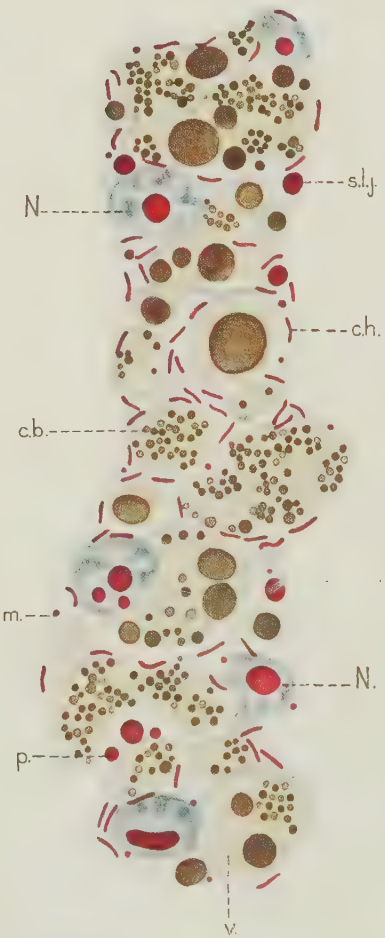
16



17



18



19

LE PALUDISME DANS LES DELTAS

(Etudes sur le paludisme dans le delta du Rhin)

par

Professeur N.-H. SWELLENGREBEL

En 1924, à la demande de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations, nous avions préparé un rapport sur le paludisme aux Pays-Bas, tel qu'il était envisagé à cette époque (1).

Nous sommes maintenant invités à présenter un rapport sur le paludisme dans le delta du Rhin (2).

Ce delta couvre une partie importante du territoire des Pays-Bas. Présenter un rapport sur le paludisme dans ce delta, c'est exposer la situation qui existe aux Pays-Bas en ce qui concerne cette maladie. Il semblerait donc que notre tâche actuelle ne fût qu'une répétition de celle dont nous nous étions acquitté, il y a neuf ans.

Cependant, les Pays-Bas constituent un exemple excellent d'un pays dans lequel la répartition du paludisme dépend entièrement des conditions qui règnent dans la région deltaïque.

Cela est principalement dû à l'absence de divers facteurs qui, notoirement, exercent une influence sur la répartition du paludisme dans d'autres pays, notamment :

1° De différences entre les espèces de parasites du paludisme et de vecteurs de cette maladie ;

2° De différences entre les habitants au point de vue ethnique ou économique;

3° De différences climatiques.

(1) Swellengrebel, 1924 B.

(2) Il est plus exact de parler des deltas réunis du Rhin, de la Meuse et de l'Escaut, étant donné que ces trois deltas se pénètrent mutuellement. Nous avons admis qu'en fait, la Commission du Paludisme interprétait ainsi notre mandat. Pour plus de brièveté, nous continuerons à employer l'expression « delta du Rhin », pour désigner ce delta formé en réalité de plusieurs deltas réunis (carte 5).

Notre rapport de 1924 tendait, d'une manière générale, à démontrer que des *anophèles maculipennis* existent dans tout le pays, que le paludisme est pour ainsi dire limité à quelques régions et qu'en conséquence la répartition des cas de cette maladie doit être expliquée par des facteurs autres que la seule présence d'anophèles. Un programme de mesures pratiques ne peut pas être basé sur la destruction des *A. maculipennis*, étant donné qu'il est évidemment absurde de détruire un insecte qui est répandu dans la plus grande partie du pays sans faire le moindre mal. L'étude du problème de la lutte anti-paludique aux Pays-Bas doit tout d'abord tendre à déterminer les facteurs qui permettent à l'*A. maculipennis* de transmettre le paludisme dans une partie du pays et non dans d'autres.

Le présent rapport aura pour objet de suivre cette voie, qui nous amènera toutefois à formuler une conclusion exactement opposée à celle du rapport antérieur.

Il est assez exact de dire que l'*A. maculipennis* est répandu dans tout le pays, mais cette affirmation est dénuée de sens, étant donné que l'expression « *Anopheles maculipennis* » constitue une abstraction philosophique : il n'existe pas. C'est un nom que nous employons pour désigner les spécimens de deux groupes d'anophèles, très semblables dans leur taxonomie, mais différant considérablement quant à leurs habitudes. Or, un seul de ces deux groupes transmet le paludisme. La répartition des spécimens de ce groupe d'anophèles est régie entièrement par les conditions deltaïques qui existent aux Pays-Bas. Le problème du paludisme dans ce pays constitue par conséquent une question nettement deltaïque et rentre donc entièrement dans le cadre du problème que la sous-commission des deltas s'est proposé d'étudier.

I

Les Pays-Bas constituent une région deltaïque.

1. — Description générale.

Lorsqu'on étudie une carte ordinaire des Pays-Bas, on ne constate pas immédiatement que ce pays est une région deltaïque. L'homme a opéré de si nombreuses transformations que quelques-uns des bras des fleuves qui forment ce delta ont presque disparu, alors que d'autres ont été mis en évidence non pas par la nature, mais par les efforts de l'homme. La carte n° 5,

qui indique les divers bras du Rhin, quelle que soit en fait leur importance ou leur largeur, faut bien ressortir ce caractère deltaïque du pays.

On constate que le delta s'étend d'un point à l'est d'Amsterdam (1) jusqu' à la frontière belge au sud. Toutefois, cette carte elle-même donne une impression qui n'est pas absolument exacte, étant donné qu'elle semble indiquer que la majeure

Fig. 1. — *Le delta du Rhin au début de l'ère chrétienne.*
Hachuré : la Meuse. *En noir,* à droite de la Meuse : le Rhin et ses affluents. *En noir,* à gauche de la Meuse : l'Escaut et ses affluents.

partie du pays est située en dehors de la région deltaïque et que les régions impaludées (figurant en gris sur la carte) se trouvent soit entièrement en dehors du delta, soit au moins à la périphérie de ce dernier.

La carte n° 1 rectifie cette impression erronée en montrant la situation qui, croit-on, existait aux Pays-Bas au début de l'ère

(1) Pour tous les points concernant la géographie politique (noms des provinces, emplacement des villes, etc.), voir la carte n° 6.

chrétienne (invasion romaine). Bien qu'il soit impossible de garantir son exactitude absolue, cette carte fait au moins ressortir que la région au nord du delta actuel en fait véritablement partie, mais que les anciennes conditions géographiques ont disparu, en partie, par suite des efforts de l'homme, mais principalement du fait de la grande inondation médiévale qui a créé la lagune centrale désignée sous le nom de Zuyderzée.

Dans ces conditions, tout le bas pays de la Hollande s'étendant de la frontière belge, au sud-ouest, jusqu'à la frontière allemande, au nord-est, devrait être considéré comme un delta. Il a été formé par le comblement progressif d'une lagune stagnante protégée du côté de la mer par une ligne de dunes. On peut se rendre compte de l'étendue de cette lagune en considérant, sur la carte n° 3, la région s'étendant entre la barre sablonneuse à l'ouest et au nord, et les terres plus élevées vers l'est et le sud, qui sont marquées par des lignes verticales. Dans la suite, nous désignerons cette région sous le nom de « régions basses côtières ».

Le comblement (1) a été rendu possible par le dépôt du limon que transportaient dans la lagune l'Escaut, la Meuse et le Rhin. Les eaux de cette lagune étaient stagnantes, parce que la barre de dunes les protégeait contre la mer.

2. — Intervention de l'homme.

Dans le cours naturel des choses, le processus de la formation des terres se serait poursuivi ou aurait, plus probablement, fait place à un processus de désintégration dû à l'affaissement séculaire du sol, qui aurait finalement entraîné la disparition complète des régions basses côtières.

Toutefois, cette évolution naturelle a été interrompue par les efforts de l'homme tendant à se protéger contre les inondations et à assécher de nouvelles terres par la méthode des « polders », c'est-à-dire par l'asséchement qu'on obtient non pas par le comblement, mais en entourant une zone de digues et en faisant

(1) Ce processus de comblement était plus compliqué que ne le fait ressortir cette description, étant donné qu'il a été facilité sensiblement par la *formation de tourbières boisées.* L'homme est intervenu par l'élevage, la déforestation et le creusement des tourbières; chacun de ces facteurs a entravé la formation de sol tourbeux. Dans les pages qui suivent, toute mention du comblement par le limon des fleuves visera également ce processus auxiliaire de formation de terres.

disparaître l'eau au moyen de pompes actionnées jadis par des moulins à vent, puis par des machines à vapeur et, de nos jours, par des appareils électriques. En dépit de ces efforts et parfois même à cause d'eux, la mer, à différentes époques, a envahi d'une manière plus ou moins durable les terres qui s'étaient formées à l'intérieur de la lagune. Une de ces avances de la mer a eu pour effet la formation d'une baie peu profonde, qui pénètre sur une

Fig. 2. — *Le delta du Rhin au moyen âge,* à l'époque où les empiètements de la mer sur les terres ont été les plus forts. A noter l'aspect déchiqueté de la Hollande septentrionale, de la Zélande et de la Frise. La Hollande Méridionale n'a que peu souffert de ces empiètements (pour la situation géographique de ces provinces, consulter la planche 6).

grande distance à l'intérieur des terres et remplace un ancien lac d'eau douce; cette baie s'appelle de nos jours le Zuyderzée. Il existait également de nombreuses baies plus petites, d'une nature similaire, qu'on a peu à peu asséchées par la méthode des « pol-

ders » et qui, sur la carte n° 3, apparaissent comme des zones comprises dans les régions basses côtières et marquées par différentes teintes, selon qu'elles sont situées plus ou moins au-dessous du niveau de la mer.

3. — Eaux saumâtres.

Par suite de la faible altitude des terres situées derrière la barre de dunes (régions basses côtières) et de la présence d'une grande étendue d'eau de mer à son centre même, cette région est profondément imprégnée d'eau saumâtre. Cette remarque s'applique notamment à la péninsule bordée à l'ouest par la mer du Nord et à l'est par le Zuyderzée, c'est-à-dire à la province actuelle de la Hollande Nord. Cette province a beaucoup souffert d'inondations et, pendant la dernière partie du moyen âge, elle était presque couverte de lacs qui communiquaient avec la mer. En fait, à cette époque, il ne restait guère de cette province que son « échine », la chaîne de dunes le long de la côte de la mer du Nord (carte n° 2). Aucune province, à l'exception de la Zélande, n'a autant bénéficié de la méthode des « polders »; en effet, on peut dire que, grâce à elle, cette province a été reconstituée. La même remarque s'applique à la province insulaire de Zélande qui avait beaucoup souffert vers la fin du moyen âge (carte n° 2). Dans les provinces septentrionales de la Frise et de Groningue, la mer n'a pas autant envahi les terres que dans la Hollande Nord et en Zélande, bien que la « mer centrale » (cartes n° 2 et n° 6) ait avancé profondément vers l'intérieur de la Frise et que l'estuaire de l'Ems, dans la province de Groningue, se soit étendu beaucoup plus loin que de nos jours (carte n° 2). La province de la Hollande Sud et la partie ouest de la province d'Utrecht, qui font également partie des régions basses côtières, ont toujours été beaucoup mieux protégées contre les eaux de mer. En outre, depuis le milieu du XIX[e] siècle, c'est-à-dire depuis l'époque où les lacs d'eau saumâtre à leur lisière nord ont été asséchés par la méthode des « polders », la pénétration (1) d'eau de mer a été arrêtée entièrement. En con-

(1) Nous employons ce terme dans un sens général, pour indiquer toute une série de moyens par lesquels l'eau de mer pénètre à l'intérieur des digues des polders. L'infiltration est l'un de ces moyens. Une autre cause réside dans l'habitude de laisser pénétrer l'eau à l'intérieur de ces digues pendant les étés secs pour maintenir l'eau toujours au même niveau. Dans la Hollande Sud, cette eau est douce, puisqu'elle provient des rivières. Dans la Hollande Nord et dans la province de la Frise, elle est très saumâtre, étant donné qu'elle provient directement ou indirectement de la mer.

séquence, les eaux de surface de ces provinces ne risquent plus d'être mélangées d'eau de mer, comme peuvent l'être celles des quatre autres provinces des régions basses côtières.

II

Le paludisme dans le delta du Rhin.

1. — Indices de la disparition du paludisme.

Nous n'avons pas l'intention de faire ici l'historique de la question du paludisme dans cette région. Depuis la présentation de notre rapport de 1924, nous avons minutieusement étudié cette question en collaboration avec Honig (1). De nombreuses épidémies mortelles de fièvre rémittente et de fièvre intermittente qui ont sévi en Hollande, notamment au XVIII[e] et pendant la première moitié du XIX[e] siècle, étaient dues à des maladies autres que le paludisme. D'autre part, en faisant abstraction de tous les cas douteux de fièvre rémittente, de fièvre quotidienne et de fièvre tierce double, nous sommes arrivés à la conclusion que, dans des centres minutieusement surveillés, comme la ville d'Amsterdam, de 1840 à 1860 (2), les cas de fièvre tierce simple, sans complications, qui n'ont causé que peu ou point de décès et se rattachaient probablement à des cas de paludisme, étaient beaucoup plus fréquents à cette époque que de nos jours. En outre, l'évolution annuelle de ces épidémies différait sensiblement de celle des épidémies actuelles, en ce sens que leur sommet automnal était le plus élevé, alors que, de nos jours, celui-ci est devenu absolument insignifiant et que le point culminant se place actuellement au début de l'été.

A une exception près, celle de la Hollande Sud, les provinces frappées jadis du paludisme étaient les mêmes que celle qui sont impaludées de nos jours. Cette province était incontestablement impaludée, mais sauf un foyer insignifiant dans le sud, elle ne l'est plus actuellement. C'est la seule partie du pays pour laquelle on puisse parler de « disparition » du paludisme.

(1) Honig et Swellengrebel, 1925-1928.
(2) Swellengrebel, 1927.

2. — Périodicité séculaire et saisonnière (1) du paludisme.

Les recherches effectuées par Korteweg à Wormerveer et complétées ultérieurement par celles de quelques autres praticiens locaux qui avaient l'habitude de vérifier leur diagnostic par l'examen du sang (2), nous ont permis de suivre l'apparition et la diminution des épidémies de paludisme depuis le début du XX[e] siècle. Jusqu'à présent, nous en avons observé deux : l'une en 1901-1902 et l'autre en 1919-1922. Nous sommes pour ainsi dire certains qu'une troisième épidémie avait sévi en 1880, étant donné qu'elle avait été observée par Korteweg lui-même, sans qu'il y ait eu des examens de sang. Nous pensons donc que la prochaine se produira vers la fin de la période décennale en cours. Toutefois, cette observation ne s'applique qu'aux foyers de la Hollande Nord et de la Zélande. La périodicité du paludisme dans la province de la Frise est particulière, comme l'a démontré Piebenga (3). La dernière épidémie y avait débuté en 1926, au moment où l'épidémie dans les régions occidentales était passée, et ce n'est que maintenant qu'elle prend fin.

La périodicité saisonnière du paludisme est assez constante : une forte élévation au printemps, un maximum atteint en mai, juin ou juillet et suivi d'une régression, plus lente que le mouvement ascendant et souvent interrompue par une poussée secondaire vers la fin de l'été ou en automne. Si nous avons interprété exactement l'évolution historique, cette recrudescence automnale était jadis (même pendant la période 1850-1860 encore) beau-

(1) La périodicité du paludisme aux Pays-Bas revêt trois formes différentes :

a) Périodicité saisonnière qui s'explique par le fait que la saison d'infection est limitée à l'automne et que l'effet se produit de sept à neuf mois plus tard :

b) Périodicité séculaire qui se manifeste par une réapparition d'épidémies tous les vingt ans ou à peu près, alors que cette période est plus courte (cinq ans) dans d'autres pays. Nous ne sommes pas encore en mesure d'expliquer ce phénomène. Tout ce que nous pouvons dire, c'est qu'il peut se produire un accroissement considérable du nombre des anophèles-vecteurs, sans qu'une épidémie se produise pendant l'année en cours ou l'année suivante ;

c) La diminution progressive de la fréquence du paludisme que nous avons observée (ou croyons avoir observée) depuis la seconde moitié du siècle dernier. Nous ne pouvons pas non plus expliquer ce phénomène et nous sommes loin de croire qu'il nous sera jamais possible d'en donner une explication, étant donné que la réalité du phénomène à expliquer n'est pas même certaine.

(2) Pour les détails, voir notre rapport de 1924, et Swellengrebel, 1927.

(3) Piebenga, 1932.

coup plus importants que la recrudescence vernale. Actuellement, la situation est inverse.

Korteweg (1) a démontré qu'une recrudescence automnale d'une certaine importance précède une épidémie d'une gravité inusitée qui éclate l'année suivante. Nos connaissances sur la fréquence saisonnière des anophèles infectés et du paludisme à incubation prolongée nous ont fourni une explication de ce phénomène. Nous reviendrons sur cette question plus loin.

Au cours d'une épidémie, la fréquence annuelle dans la Hollande Nord peut atteindre près de 20 % de la population (non compris les rechutes). Les chiffres dont on dispose pour les autres provinces font ressortir une fréquence beaucoup plus faible.

Les cartes n^{os} 4 et 5 indiquent la distribution des foyers de paludisme aux Pays-Bas. Le foyer de la Hollande Nord est le plus important à la fois par son étendue et par la fréquence des cas d'infection. Celui de la province de la Frise occupe le second rang par ordre d'importance et est suivi de celui de l'île de Walcheren. Les foyers qu'on rencontre dans la Hollande Sud et à l'embouchure de la Meuse et du Rhin, ainsi qu'à l'est de Groningue, à l'embouchure de l'Ems, sont peu importants.

3. — Espèces de parasites.

L'agent pathogène du paludisme aux Pays-Bas est le *Plasmodium vivax*. A l'heure actuelle, on peut affirmer que la tierce bénigne est pour ainsi dire la seule forme de paludisme qui existe aux Pays-Bas.

Selon des informations anciennes, la quarte était jadis très répandue. Quoiqu'elle ne soit pas inconnue de nos jours, on se demande si cette quarte signalée par les récits anciens a des rapports quelconques avec la fièvre causée par le *Plasmodium malariæ*. Le fait que les cas de cette maladie se produisaient en automne et en hiver (comme c'est le cas de nos jours, en Russie du moins, pour la véritable quarte) ne constitue pas une preuve contre la nature paludéenne de la quarte de jadis. L'infection automnale d'anophèles qui se produit en Hollande expliquerait le phénomène si nous admettons que les infections de quarte contractées en automne sont suivies d'une poussée de fièvre sans que la maladie reste latente pendant une longue période, comme c'est généralement le cas après les infections de fièvre tierce.

(1) Korteweg, 1929.

Le mécanisme de la transmission du paludisme par l'infection automnale exclut pour ainsi dire la transmission de *Plasmodium falciparum*. Aux Pays-Bas, ce parasite ne pouvait être transmis que pendant des étés chauds, c'est-à-dire pendant la saison au cours de laquelle la transmission du paludisme est rare. Néan-

Fig. 3. — *Configuration actuelle du delta du Rhin*, avec indication des altitudes.

moins, Roubaud (1) a raison de signaler que la protection par les animaux, qui empêche à l'heure actuelle la transmission du paludisme en été, peut avoir été beaucoup moins efficace dans les siècles passés. S'il en est ainsi, le *Plasmodium falciparum* peut avoir causé jadis aux Pays-Bas des infections qui expliqueraient la mortalité qui accompagnait les anciennes épidémies. Toute-

(1) Roubaud, 1928.

fois, si l'on considère qu'il a été démontré que la nature paludéenne de quelques-unes de ces épidémies était plus que douteuse (par exemple celle de la fameuse épidémie de Walcheren de 1809 [1]), nous n'avons pas besoin de chercher une explication de la disparition d'une maladie qui n'a peut-être même jamais existé dans notre pays.

4. — Souche hollandaise de *Plasmodium vivax*.

Notre *Plasmodium vivax* indigène (c'est-à-dire les souches de la Hollande Nord et de la Frise) est particulièrement bénin. Nous ne nous sommes rendu compte de ce fait que depuis que nous conservons régulièrement notre souche hollandaise de plasmodium dans Cl des anophèles, dans notre laboratoire, en même temps qu'une autre souche de la même espèce provenant de Madagascar (souche de James).

Korteweg a étudié le type de l'infection chez des patients atteints de la paralysie générale des aliénés et soumis à la malariathérapie. Il a constaté que la période d'incubation était en moyenne de deux semaines pour la souche étrangère et de trois semaines pour la souche de notre pays. Des infections provoquées par des moustiques porteurs de sporozoïtes de la souche hollandaise de *Plasmodium vivax* ont donné des résultats positifs après une incubation de durée normale chez 55 % des cas (45 sur 81), alors que la souche de Madagascar a provoqué une infection dans 90 % (70 sur 78) des cas. Notre souche hollandaise a une plus grande résistance au néo-salvarsan que la souche étrangère, mais c'est l'inverse pour ce qui concerne la plasmoquine. Dans une expérience faite avec le concours de 15 volontaires qui ont été exposés aux piqûres de moustiques, il s'est produit chez tous une ou plusieurs rechutes après le traitement quotidien par 0,03 gramme de plasmoquine plus 1 gramme de quinine pendant une quinzaine (2). Dans la Frise, Piebenga (3) (asile d'aliénés de Franeker) a traité ses malades par la même méthode et n'a pour ainsi dire pas eu à enregistrer une seule rechute pendant trois années consécutives.

Les statistiques de notre laboratoire pour les deux dernières années font ressortir que, chez 60 % (sur 1925) de nos anophèles

(1) Honig et Swellengrebel, 1925.
(2) Swellengrebel et de Buck, 1932.
(3) Piebenga, 1932.

hollandais *(var. atroparvus)*, on constate une infection salivaire après qu'ils ont absorbé la souche de Madagascar de *Plasmodium vivax*, alors que la proportion n'est que de 40 % (sur 1110) après ingestion de la souche hollandaise.

Tous ces faits prouvent qu'il existe une différence sensible entre la souche hollandaise et la souche étrangère de *Plasmodium vivax*.

Si tous les cas de paludisme qui se produisent à l'époque actuelle étaient causés par la souche de Madagascar, au lieu de l'être par la souche hollandaise, nous ne doutons pas que la maladie se propagerait plus rapidement. En outre, on enregistrerait un plus grand nombre de cas pendant l'automne, étant donné qu'avec la souche de Madagascar, l'infection a tendance à rester moins longtemps latente que si elle est provoquée par la souche hollandaise. En fait, ce comportement de la souche étrangère semble pouvoir fournir éventuellement une explication du maximum automnal qu'on observait jadis au cours des épidémies. La présence d'une souche de *Plasmodium vivax* ressemblant à celle de Madagascar, suffirait à expliquer l'existence d'un type d'épidémie absolument inconnu de nos jours. En considérant à quel point cette souche étrangère de *Plasmodium vivax*, dès qu'elle se serait solidement implantée en Hollande, modifierait complètement l'aspect épidémiologique du paludisme, nous nous rendons compte de l'exactitude de l'hypothèse formulée par James, à différentes reprises, au cours des travaux antérieurs de la Commission du paludisme : une aggravation de la situation d'un pays au point de vue du paludisme peut s'expliquer par le fait que des souches étrangères de *Plasmodium* appartenant à la même espèce que l'hématozoaire indigène pénètrent dans le pays.

5. — Longue durée de l'état latent du paludisme.

A plusieurs reprises, nous avons fait allusion à la forme du paludisme dont l'état latent est de longue durée. Dès 1902, Korteweg (1), se basant sur des indices épidémiologiques, avait conclu à son existence. Celle-ci est maintenant établie avec certitude, puisqu'on n'a trouvé des anophèles infectés que pendant l'automne et l'hiver (2) et qu'on a pu démontrer par des expé-

(1) Korteweg, 1902.
(2) Swellengrebel, 1922 B, 1924 A.

riences, que des personnes infectées en septembre, octobre ou décembre, ont eu leur premier accès de paludisme l'année suivante en avril, en juillet ou à la fin d'août, après un intervalle de sept à neuf mois (1) (2).

Jadis, lorsqu'on ne possédait encore que des preuves fortuites de l'existence du paludisme précédé d'une longue période latente, on ne les avait jugées utiles que pour expliquer l'apparition de cas primaires de paludisme avant le 1er juin. A cette époque, on estimait que les cas qui se produisaient après cette date pouvaient facilement s'expliquer par la nouvelle génération d'anophèles faisant éclosion à ce moment. Nous savons maintenant que l'éclosion (1er juin) de la première génération d'été des anophèles ne suffit pas pour donner naissance à la nouvelle épidémie. A ce moment, la population anophélienne a presque disparu et il faut un mois et demi pour que des anophèles fassent leur réapparition en nombre considérable. On peut affirmer avec certitude que la saison anophélienne ne commence pas avant le 15 juillet, au moment de l'éclosion de la deuxième génération d'été, c'est-à-dire quand l'épidémie de paludisme a déjà atteint son maximum et commence à décliner. En outre, nous savons que d'avril à fin août (3), on ne trouve pour ainsi dire pas d'anophèles infectés.

D'autre part, nos expériences nous ont enseigné que l'infection automnale latente se manifestait en été aussi bien qu'au printemps. Nous sommes ainsi arrivés à la conclusion que la totalité, ou du moins la majorité des cas qui se produisent en Hollande pendant l'épidémie estivale ordinaire de paludisme, sont dus à des infections contractées au cours de l'automne ou de l'hiver précédents.

La recrudescence automnale secondaire de la fréquence du paludisme peut s'expliquer facilement par le fait qu'un certain nombre des infections automnales habituelles ne restent pas latentes juqu'au printemps ou à l'été prochain. Nous avons montré que ce phénomène peut être dû à l'injection d'une dose exceptionnellement forte de sporozoïtes (4). Par conséquent, une fréquence élevée de l'infection anophélienne automnale, qui entraîne naturellement l'existence d'un nombre relativement

(1) Schüffner, Korteweg et Swellengrebel, 1929. En citant cette publication, il y a lieu de ne pas oublier de mentionner les recherches du colonel James, qui nous a précédés (1927) en établissant ce chaînon dans la suite des preuves (James, 1931).

(2) Swellengrebel et de Buck, 1932.

(3) Swellengrebel, 1924 A.

(4) Schüffner, Korteweg et Swellengrebel, 1929.

considérable de moustiques gravement infectés, provoquera un relèvement du maximum du paludisme automnal, aussi bien que de la fréquence du paludisme qui se déclare au printemps et pendant l'été suivant. Ce phénomène explique l'observation de Korteweg (1), selon laquelle une fréquence élevée du paludisme automnal annonce une épidémie pour l'année suivante (2).

Comme nous l'avons déjà signalé, une autre explication d'une fréquence automnale exceptionnelle du paludisme, pourrait être fournie par l'existence d'une souche de *Plasmodium vivax* qui, comme la souche sus-mentionnée de Madagascar, ne cause pas une longue durée de la période latente. Dans les conditions actuelles, cette explication ne peut être appliquée à la Hollande. Il sera intéressant d'établir, au cours de la prochaine épidémie, si la souche de *Plasmodium vivax* qui existera à ce moment, différera d'une manière quelconque de notre souche hollandaise actuelle.

III

L'*Anopheles maculipennis* dans le delta du Rhin.

1. — Conclusion de la partie I.

Le sujet traité dans la partie qui précède pourrait se rapporter à un pays quelconque. Il ne comporte rien qui concerne spécialement les conditions du delta aux Pays-Bas. C'est ce point que nous allons examiner.

Rappelons tout d'abord la conclusion à laquelle nous sommes parvenus dans la première partie : l'intervention de l'homme dans le processus naturel de formation des terres dans la basse région du littoral, n'a permis que de prévenir les grandes inondations causées par l'eau douce des fleuves; elle n'a pu empêcher la mer de gagner sur les terres. En conséquence, de vastes étendues ont été imprégnées d'eau de mer provenant des innombrables anses et

(1) Korteweg, 1929.

(2) Il convient de noter que les rechutes de tierce bénigne aux Pays-Bas tendent à devenir plus fréquentes en automne, de sorte que la recrudescence automnale est incontestablement due en partie à ce fait. Il est évident qu'un nombre exceptionnellement élevé de ces rechutes automnales se reflétera dans la fréquence du paludisme au cours de l'année suivante, car il en résultera une aggravation de l'infection anophélienne automnale.

canaux qui coupent le pays. Si une grande partie des terrains conquis par la mer ont été récupérés, ces terrains portent encore, dans le caractère saumâtre de leurs eaux de surface, la marque de l'influence marine. En effet, ils ont été récupérés non par le lent processus de colmatage, mais par une méthode rapide, la création de polders qui ne relèvent pas le niveau des terres et ne les protègent pas des infiltrations d'eau de mer.

2. — Eau saumâtre et paludisme.

L'idée que l'impaludation d'un pays doit son origine au mélange d'eau de mer et d'eau douce est très ancienne aussi bien en Italie qu'aux Pays-Bas.

A Java (Indes néerlandaises), cette théorie ancienne a trouvé une confirmation remarquable dans la présence, le long de la côte septentrionale, d'une zone de fréquence paludique maximum qui coïncide exactement avec la zone des eaux saumâtres.

De Vogel (1) qui a signalé ce fait, l'a expliqué par l'influence directe de l'eau salée sur les anophèles, influence qui aurait accru leur susceptibilité vis-à-vis de l'infection paludique.

Il a été prouvé, ensuite, qu'il n'existe aucune influence de ce genre, mais que l'eau saumâtre sert de gîte à une espèce particulière d'anophèle, l'*A. ludlowi,* seul vecteur du paludisme dans ces régions. Néanmoins, van der Hoeven (2) a repris l'hypothèse formulée par de Vogel, pour expliquer la coexistence du paludisme et de l'eau de surface saumâtre aux Pays-Bas, ce qui avait déjà frappé de nombreux auteurs, anciens et modernes.

Van der Hoeven a présumé que l'eau saumâtre a un effet nuisible sur les larves d'*A. maculipennis.* Par conséquent, ces larves donneraient naissance à des adultes physiquement inférieurs, ainsi que le montrent leur petite taille (3), leur inaptitude à piquer les animaux de grande taille à peau épaisse, ainsi que leur grande susceptibilité vis-à-vis de l'infection paludique. Van Thiel (4), à l'appui de cette hypothèse, a constaté, dans la région non impaludée qui environne Leyde, la présence d'anophèles de grande taille

(1) De Vogel, 1907.

(2) Van der Hoeven, 1924.

(3) Il a probablement emprunté aux frères Sergent (1904) l'idée d'un lien entre un anophèle de petite taille et le paludisme. Ceux-ci avaient remarqué la différence entre la taille de l'*A. maculipennis* de la région parisienne non impaludée et celui de l'Algérie impaludée.

(4) Van Thiel, 1926.

contrastant avec les petits anophèles des environs d'Amsterdam et de Bolsward (Frise). Se ralliant à l'hypothèse de van der Hoeven, il a attribué la petite taille des anophèles éclos en eau saumâtre à l'effet affaiblissant d'une forte salinité sur les larves, et il a suggéré que les parasites du paludisme trouvaient peut-être

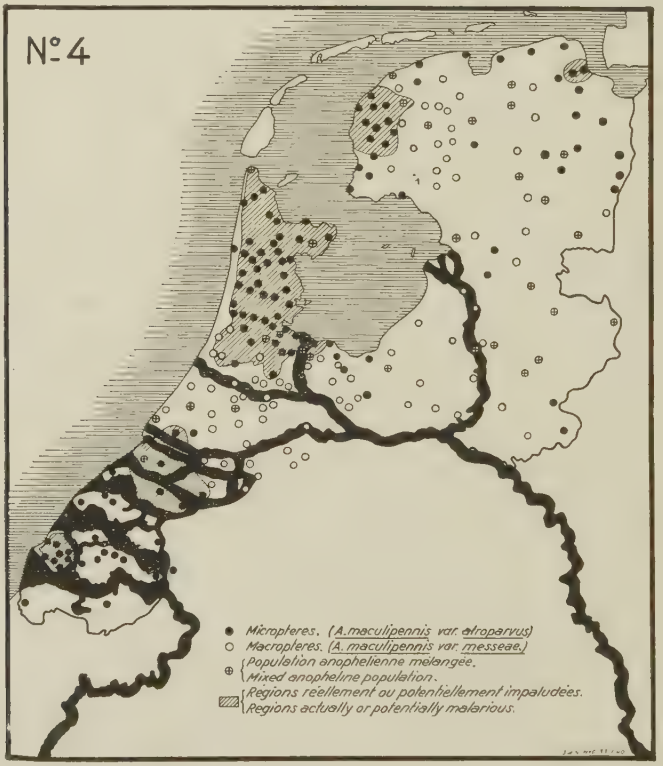


Fig. 4. — *Configuration actuelle du delta du Rhin,* avec distribution géographique des deux races d'*A. maculipennis* sans égard à leur densité. Jusqu'ici, l'enquête n'a porté ni sur le Brabant Septentrional, ni sur le Limbourg, ni sur les îles Wadden.

un meilleur agent pour leur développement chez les petits moustiques que chez les gros. Cette hypothèse ne saurait être maintenue, car l'*A. maculipennis* qui provient d'eaux saumâtres dans des régions impaludées, et celui qui provient d'eaux douces, dans des régions non impaludées, ne diffèrent nullement, par leur susceptibilité vis-à-vis de l'infection paludique, pendant la saison de

reproduction (1) ; ils ne diffèrent pas non plus en ce qui concerne leur préférence pour le sang humain (2) ; enfin, les anophèles provenant d'eaux saumâtres, loin d'être les plus faibles, sont précisément les plus résistants des deux (3), ce qui concorde avec l'opinion de Grassi (4).

3. — Races d'*A. maculipennis.*

Mais le fait sur lequel repose cette hypothèse, c'est-à-dire la coexistence du paludisme et d'eaux de surface saumâtres, pourrait être rapproché des opinions tout à fait différentes que nous avons formulées, il y a quelques années (1922), pour expliquer la présence du paludisme dans quelques régions des Pays-Bas où existent des anophèles, et son absence dans d'autres régions où on les trouve également.

Notre hypothèse se basait sur le fait que le paludisme n'est transmis par les anophèles des Pays-Bas qu'en automne et en hiver et qu'aucun de ces anophèles ne peut donc servir de vecteur, à moins que, abandonnant son habitude d'hibernation complète (aucune alimentation en automne et en hiver), il ne devienne semi-hibernant en continuant à s'alimenter pendant cette saison (5). Des recherches ultérieures, en collaboration avec de Buck et Schoute, sont venues justifier cette hypothèse en démontrant que les régions impaludées des Pays-Bas étaient habitées par des anophèles semi-hibernant, et les régions non impaludées, par des anophèles qui hibernent complètement.

La « théorie de l'eau salée, en rapport avec le paludisme », a été établie par la constatation que les anophèles semi-hibernants des régions impaludées préfèrent les eaux saumâtres, comme gîtes à larves, alors que le contraire se produit pour les anophèles qui

(1) Swellengrebel, de Buck et Schoute, 1927; de Buck, Schoute et Swellengrebel, 1932.

(2) Swellengrebel, de Buck et Schoute, 1929 B.

(3) Swellengrebel, 1922 C (p. 358); de Buck, Schoute et Swellengrebel, 1932.

(4) Grassi, 1922.

(5) Swellengrebel, 1922 A : « True hibernation must contribute to a certain extent in rendering *A. maculipennis*, in regions where this habit is prevalent, less effective as a malaria vector (cessation of winter infection). »

Il est intéressant de rappeler que, dès 1902, les frères Sergent ont remarqué qu'on ne pouvait obliger l'*A. maculipennis* de grande taille, dans la région parisienne, à piquer l'homme en octobre, mais que l'*A. maculipennis* d'Algérie, de petite taille, vecteur du paludisme, piquait facilement l'homme en novembre, si on l'amenait à Paris.

hibernent complètement. L'hypothèse de van der Hoeven et de van Thiel, elle-même, a bénéficié d'une certaine approbation lorsqu'il a été établi que les anophèles semi-hibernants diffèrent aussi de ceux qui hibernent complètement par certains caractères taxonomiques se rapportant à la taille, à l'armature maxillaire, à la pilotaxie larvaire et à la structure de l'œuf (1).

Lorsque nos expériences de reproduction eurent prouvé que ces différences morphologiques ne peuvent être entièrement expliquées par l'influence du milieu, comme l'avait affirmé van Thiel, mais que ce sont les signes *d'une différenciation raciale dans l'espèce « A. maculipennis », et qu'elles sont en relation avec* les différences biologiques, mentionnées ci-dessus, il devint possible d'établir la distribution géographique de la race semi-hibernante (microptère), dénommée ci-après « *atroparvus* », et de la race macroptère, se caractérisant par l'hibernation complète et dénommée ci-après « *messeæ* » (2).

Ce qui était arrivé à Java s'était répété aux Pays-Bas. Tout d'abord, on a cru que les anophèles éclos en eau saumâtre transmettaient le paludisme simplement en raison de la salinité de leurs gîtes. On a constaté ensuite que les vecteurs du paludisme éclos en eau saumâtre appartenaient à une unité systématique définie : *a)* à Java, une espèce particulière du genre Anophèle, et *b)* aux Pays-Bas, une variété distincte de l'espèce *A. maculipennis.*

Nous n'entrerons pas dans l'examen des détails taxonomiques, mais les différences biologiques des deux races exigent quelques explications complémentaires.

(1) De Buck, Schoute et Swellengrebel, 1927, 1928, 1929, 1930, 1932 ; Swellengrebel, de Buck et Schoute, 1927, 1928, 1929 A, 1929 B.

(2) Lorsque nous eûmes démontré que ces races sont héréditaires et qu'elles ne sont pas des modifications qui résultent des conditions extérieures (Swellengrebel, de Buck et Schoute, 1927), van Thiel (1927), après avoir confirmé nos résultats et rectifié ses conceptions primitives en conséquence (ce qu'il aurait fait, sans doute, même sans notre aide), a dénommé la race microptère : *A. maculipennis var. atroparvus.* Nous adoptons ce nom, car l'identité de cette race néerlandaise avec l'*A. maculipennis var. « labranchiæ »* (Italie) semble douteuse (Swellengrebel et de Buck, 1933). Nous dénommons *« messeæ »* la race macroptère néerlandaise, car il y a de bonnes raisons de croire qu"elle est identique à la race italienne *A. maculipennis var. messeæ* (Hackett, Martini et Missiroli, 1932 ; La Face, 1931).

4. — Différences dans le comportement des deux races.

La différence principale entre les deux races est constituée par leur comportement en hiver. L'*atroparvus* n'hiberne jamais réellement, car il continue à s'alimenter en hiver. Mais le fait le plus curieux, en ce qui le concerne, c'est que l'ovulation cesse complètement en septembre, bien qu'à cette époque, et même en octobre, l'insecte continue à s'alimenter de sang aussi abondamment qu'en été. En novembre, l'appétit commence à diminuer quelque peu, mais sans jamais disparaître entièrement.

Nous ne sommes pas en mesure d'expliquer pourquoi les substantiels repas sanguins de l'*atroparvus,* en septembre et en octobre, sont insuffisants pour assurer la maturation de ses œufs, alors qu'ils y suffisent en mars et en avril, saison beaucoup plus froide que le début de l'automne. Mais l'effet de cette discordance frappante entre les fonctions alimentaires et sexuelles « *dissociation gonotrophique* » (1) est extrêmement important au point de vue épidémiologique. Lorsque la ponte a cessé, rien n'incite les anophèles à quitter les endroits où ils peuvent à la fois s'alimenter et s'abriter (étables ou habitations humaines). Autrement dit, la dissociation gonotrophique aboutit à un séjour ininterrompu à l'intérieur, facilitant ainsi la transmission du paludisme.

Pourquoi la transmission du paludisme est-elle ainsi subordonnée à la dissociation gonotrophique ? Parce que l'*atroparvus* préfère de beaucoup le sang des animaux à celui de l'homme, ou tout au moins les abris des animaux à l'habitation humaine. Pour 200 insectes de cette espèce découverts dans les étables, on n'en trouve qu'un seul dans une habitation. Supposons que l'*atroparvus* s'infecte en visitant une habitation humaine, comme cela peut très bien arriver en été; il lui faut quitter la maison pour aller pondre, bien avant que les sporozoïtes aient atteint les glandes salivaires ; or, à son retour, il n'y a qu'une seule chance sur 200 pour qu'il pénètre de nouveau dans une habitation humaine.

Mais, à partir du mois de septembre, lorsque la cessation de la ponte l'incite à chercher un abri permanent dans des locaux, l'*atroparvus,* après s'être infecté dans une habitation humaine, y demeure. Après quelque temps (plusieurs semaines même, en

(1) Swellengrebel, 1929 B, et Roubaud, 1932, ont proposé récemment de remplacer notre « dissociation gonotrophique » par un autre terme : « *arythmie trophogénésique* ».

cette saison), les sporozoïtes font leur apparition dans la salive, et, en continuant de s'alimenter, l'*atroparvus* transmet le paludisme. Ce fait suffit à expliquer pourquoi l'on ne trouve d'ano-

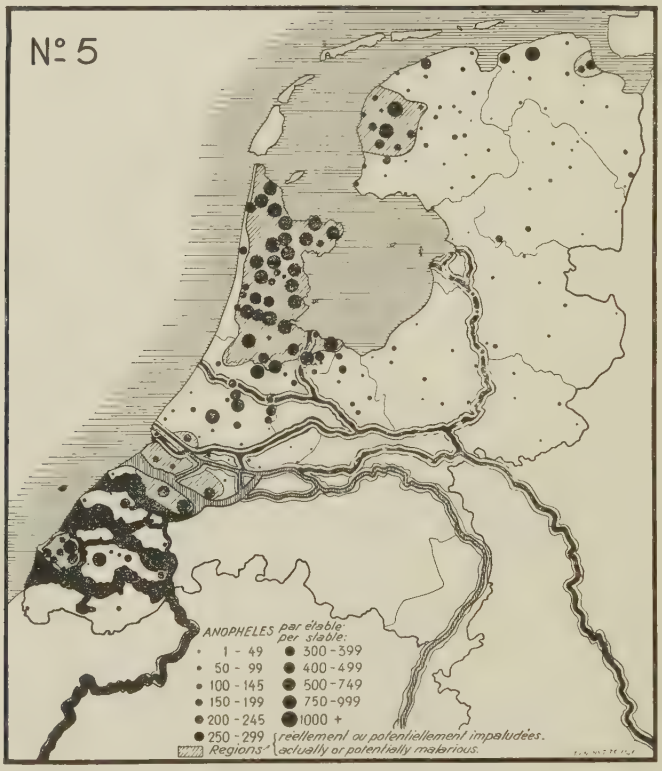


Fig. 5. — *Configuration actuelle du delta du Rhin.*

1° Densité de la population d'*A. maculipennis* en automne (saison où cette faune est le plus riche), sans distinction de « races » ;
2° On voit que le delta du Rhin est formé par la réunion du Rhin, de la Meuse et de l'Escaut.

phèles infectés dans les habitations humaines qu'en automne et en hiver, et aussi pourquoi, aux Pays-Bas, la transmission du paludisme ne s'effectue en général qu'en automne. C'est uniquement parce que l'incubation dure habituellement de sept à neuf mois, autrement dit, parce que l'épidémie paludique habituelle, aux Pays-Bas, en ce qui concerne les « cas de première invasion », ne comprend que des « récurrences » (au sens adopté par

James) (1), que notre saison de paludisme semble être le printemps et l'été; en réalité, c'est l'automne.

Ce fait explique également pourquoi l'habitat d'une nombreuse population (macroptère) de *messeæ* (nord de la province Hollande Sud et parties limitrophes de la province d'Utrecht) n'est pas impaludé. Cette race *(messeæ)* est-elle inapte à transmettre le paludisme ? Nous avons montré qu'en été, elle s'infecte aussi facilement que l'*atroparvus* (2). Préfère-t-elle les abris d'animaux aux habitations humaines ? C'est bien le contraire qui est vrai (3). Préfère-t-elle le sang des animaux à celui de l'homme ? Pas plus que l'*atroparvus,* les légères différences constatées s'expliquent facilement par le fait que l'anophèle de cette race séjourne moins longtemps que l'*atroparvus* dans les habitations après s'être alimenté (3). Bref, l'anophèle de la race *messeæ* est aussi — ou aussi peu — apte que l'*atroparvus* à transmettre le paludisme en été. Mais lorsque l'arrivée de l'automne lui en offre l'occasion, il n'en profite pas, contrairement à l'*atroparvus,* car il tombe en état d'hibernation complète : l'alimentation cesse en même emps que l'ovulation. On constate donc, pour la race *messeæ,* non pas une dissociation, mais une *concordance gonotrophique* (4). En conséquence, il ne saurait être question d'une transmission du paludisme en automne, lorsqu'il s'agit de l'*A. messeæ*. Pour lui, le sang (5) est un poison et non une nourriture, pendant l'hibernation.

Si nous obligeons des insectes de cette race à ingérer du sang en hiver, beaucoup d'entre eux meurent, et tous présentent dans leur digestion une anomalie curieuse que révèlent facilement les spécimens vivants et qui est l'un des moyens les plus sûrs de classer chaque moustique (6).

C'est ce comportement en automne et en hiver, résumé par les termes *dissociation gonotrophique* et *concordance gonotrophique,* qui constitue la différence essentielle entre les deux races, en caractérisant l'*A. atroparvus* comme le vecteur du paludisme et l'*A. messeæ* comme une race inoffensive.

Cette règle ne s'applique qu'aux conditions qui règnent aux

(1) James, 1931. Les « récurrences » ont lieu après un intervalle de vingt-quatre semaines ou plus.

(2) Swellengrebel, de Buck et Schoute, 1927 ; de Buck, Schoute et Swellengrebel, 1927-1932.

(3) Swellengrebel, de Buck et Schoute, 1929 B.

(4) Swellengrebel, 1929 B.

(5) Ou tout au moins la température élevée nécessaire à l'ingestion par lui de sang en cette saison.

(6) De Buck, Schoute et Swellengrebel, 1932.

Pays-Bas; il suffirait, en effet, de modifier ces conditions en éliminant le bétail (notamment les porcs qui restent à l'étable pendant tout l'été) pour supprimer le seul obstacle qui empêche la transmission du paludisme en été. Nous sommes persuadés que les deux races d'anophèles présenteraient alors la même aptitude à propager la maladie.

5. — Aucun croisement de race.

Comment est-il possible que ces deux races puissent rester distinctes ? Elles vivent dans une étroite promiscuité, leurs adultes recherchent les mêmes abris, et on les trouve si souvent dans les mêmes endroits qu'il semble difficile d'expliquer pourquoi elles ne se mélangent pas librement pour se fondre en une race hybride.

La raison pour laquelle les deux races ne se mélangent pas est que leurs habitudes d'accouplement sont entièrement différentes. L'*atroparvus* s'accouple dans ses abris ; nous l'avons observé copulant sur le mur d'une étable. Il copule facilement lorsqu'il est enfermé, même dans de petites cages. Aucune difficulté ne s'oppose donc à la formation de trois ou quatre générations successives d'*atroparvus* en été, ce qui est impossible avec l'*A. messeæ*. Celui-ci ne s'accouple pas lorsqu'il est enfermé. L'accouplement a lieu, probablement, pendant la période de l'essaimage, mais nous ne l'avons jamais constaté, même dans les plus grandes cages en plein air (1). Nous avons obtenu des croisements entre les deux races à plusieurs reprises, les mâles de la variété *atroparvus* s'accouplant parfois avec les femelles de la variété *messeæ*; le contraire se produit aussi, mais encore plus rarement. Jusqu'ici, les œufs n'ont jamais été viables (2).

6. — L'*A. atroparvus* est halophile.

Nous indiquerons maintenant les raisons pour lesquelles nous avons mentionné notre hypothèse de 1922, depuis lors amplement confirmée par les faits, en tant que moyen de concilier avec les conceptions modernes l'ancienne théorie du paludisme naissant des eaux saumâtres. Nous exposerons également la relation qui existe entre ces deux races d'anophèles et les conditions deltaïques du pays qu'elles habitent.

(1) De Buck, Schoute et Swellengrebel, 1930, 1932.

(2) D'après Roubaud, Colas Belcour et Gil Collado, 1933, leurs croisements sont féconds. Dans la génération F_2, l'inaptitude à l'accouplement en captivité, qui avait régressé dans la génération F_1, réapparaît.

Cette relation est suffisamment évidente aussi longtemps qu'on considère que le delta du Rhin, dans l'état où l'a mis l'intervention humaine, contient de vastes étendues où les eaux de surface sont saumâtres. Lorsque ces eaux sont constituées par de larges

FIG. 6. — *Provinces des Pays-Bas.*

canaux, de vastes étangs ou lacs, elles ne présentent aucun danger, mais dans les polders, les eaux de surface sont constituées principalement par d'étroits fossés contenant de l'eau saumâtre (1). Ce sont les gîtes de l'*atroparvus*. Cette règle n'est pas sans exception, comme le montre la carte n° 4, qui indique la présence d'anophèles de cette variété dans les provinces orientales éloignées de la mer et dont le niveau est élevé, mais ils y sont rares (carte n° 5) et nous avons pratiquement raison en

(1) SWELLENGREBEL, 1922 C.

avançant que l'*atroparvus* n'éclôt qu'en eau saumâtre. Il est strictement exact que l'*A. messeæ* ne se multiplie qu'en eau douce, pour autant que le montre notre expérience. Nulle part, ce fait n'est plus évident que dans les régions où l'on trouve des gîtes en eau douce et en eau saumâtre rapprochés les uns des autres. Ayant observé pendant plusieurs années un endroit de ce genre, nous n'avons invariablement trouvé que l'*atroparvus* dans les quatre fossés contenant des eaux très salines, et de l'*A. messeæ* dans les quatre autres fossés faiblement salins (1).

S'il n'est pas douteux que l'*atroparvus* aux Pays-Bas est halophile dans le choix de ses lieux d'éclosion, et que l'*A. messeæ* ne l'est pas, nous en ignorons la raison. Au laboratoire, les deux variétés éclosent aussi bien en eau douce que dans une eau saumâtre d'une salinité de 3000 milligrammes de chlore par litre ; aucune des deux variétés ne montre de préférence très marquée lorsqu'on lui offre la possibilité de pondre en eau douce ou en eau saumâtre; bien que les larves de l'*atroparvus* souffrent moins d'être exposées à un accroissement subit de la salinité, ainsi que cela se produit souvent dans les fossés des polders où les variations sont brusques et considérables, et que l'éclosion de ses œufs ne soit pas tant entravée par une forte salinité, ce fait ne suffit pas à expliquer que l'une de ces races se confine strictement dans les eaux douces et l'autre dans les eaux saumâtres qu'elles trouvent dans la nature. Même l'effet de compétition que nous avons observé, compétition qui en eau saumâtre laisse l'avantage à l'*atroparvus* sur l'*A. messeæ* (en eau douce, ces deux races ont d'égales possibilités de se multiplier) ne fournit pas une explication suffisante (2).

L'absence d'une telle explication ne saurait néanmoins modifier la conclusion d'après laquelle c'est dans les eaux saumâtres seulement que se multiplie en grand nombre l'*atroparvus*, c'est-à-dire la variété d'*A. maculipennis* qui, dans l'état de choses actuel, est seule en cause dans la transmission du paludisme aux Pays-Bas.

7. — Anophélisme sans paludisme.

Un coup d'œil sur la carte n° 5 suffira pour se convaincre que l'absence du paludisme dans de nombreuses régions des Pays-Bas où existent des anophèles ne nécessite aucune explication spéciale. On trouve assurément des anophèles dans toutes les parties

(1) De Buck, Schoute et Swellengrebel, 1930.
(2) Id., 1932.

du pays, mais en grand nombre, seulement dans la région basse du littoral. On peut raisonnablement admettre que l'absence de cette maladie dans les provinces les plus élevées est due à l'insuffisance du nombre des anophèles. Il convient d'ajouter, cependant, que leur rareté n'est pas due entièrement à l'absence d'eau, car il y en a souvent une quantité suffisante pour permettre le développement prolifique de cet insecte. En réalité, la variété *messeæ* qu'on trouve dans ces régions n'y est jamais prolifique.

Toutefois, cette considération d'ordre purement quantitatif ne nous est d'aucun secours lorsque nous en arrivons à comparer les diverses zones de la basse région côtière. Pourquoi y a-t-il tant de paludisme en Hollande Nord pendant les années d'épidémie, alors qu'il est absent dans les parties limitrophes des provinces de la Hollande Sud et d'Utrecht ? La raison en est non pas l'absence d'une nombreuse faune anophélienne, mais bien le fait que cette faune n'est pas de la variété apte à transmettre la maladie. C'est la variété *messeæ* qu'on trouve en Hollande Sud, et l'*atroparvus* en Hollande Nord. La différenciation de races nous offre ici la seule explication satisfaisante de l'absence du paludisme (cartes n^{os} 4 et 5).

IV

Considérations pratiques.

1. — La formation de polders engendre le paludisme.....

Le delta du Rhin est impaludé non parce que c'est un delta, mais bien parce que l'homme est intervenu dans sa formation, par le procédé artificiel de récupération de terres dénommé « poldering », qu'on peut caractériser, dans le cadre de la présente étude, comme ayant pour résultat de transformer des lacs d'eau salée, inoffensifs et inutiles, en terres riches coupées de dangereux fossés qui, contenant des eaux saumâtres, favorisent la multiplication de l'*atroparvus*.

2. — ..... mais elle en entraîne également la disparition.

Bien que le système des « polders » ait sûrement eu pour effet de créer des gîtes à larves et qu'on puisse donc lui attribuer directement la présence du paludisme, il empêche par contre l'infil-

tration des eaux. Ainsi, la formation de polders en Hollande Nord a engendré du paludisme dans cette province, mais il en a aussi entraîné la disparition en Hollande Sud, en substituant de l'eau douce aux eaux saumâtres et, par suite, en remplaçant l'*atroparvus* par le *messeæ*. En se basant sur l'expérience passée, on peut s'attendre à ce que la transformation du Zuyderzée en polders entraînera une régression du paludisme en Hollande Nord, tout en créant des gîtes dans des régions où il n'en existait pas auparavant; c'est à cette évolution qu'on assiste actuellement dans le premier des quatre polders qui remplaceront le Zuyderzée. Mais il est douteux que cette évolution persiste. Dans les travaux antérieurs de récupération des terres, on s'est borné à évacuer les eaux qui recouvraient les espaces à récupérer, sans rien faire qui pût exercer une influence sur les eaux environnant les nouvelles terres. Or, maintenant, on ne juge pas suffisant de récupérer quatre polders dans la zone du Zuyderzée : l'étendue non récupérée sera transformée en un lac d'eau douce au moyen d'une digue (déjà terminée) qui empêchera l'entrée de l'eau de mer, tandis que l'Yssel (bras du Rhin) continuera à déverser ses eaux dans le lac.

En conséquence, il ne restera pas d'eau de mer qui puisse s'infiltrer dans les nouveaux polders. La situation existant dans le premier polder, dont la formation est maintenant achevée, ne peut être considérée comme permanente, car l'eau de mer, qui subsiste encore dans la partie est, sera nécessairement remplacée par de l'eau douce au cours des prochaines années. On peut raisonnablement espérer que l'évolution à laquelle on assiste actuellement dans ce polder, c'est-à-dire le développement de l'*atroparvus*, prendra fin et que, finalement, c'est la variété *messeæ* qui l'emportera.

3. — Emploi de mesures anti-larvaires.

En attendant, l'*atroparvus* continue à se multiplier et la récupération des terres du Zuyderzée ne progresse pas assez rapidement pour qu'on puisse s'attendre à ce qu'elle s'achève avant que n'éclate la prochaine épidémie périodique de paludisme. Faut-il enrayer cette calamité par des mesures anti-larvaires temporaires (larvicides) ? L'expérience acquise pendant nos six années de travaux anti-larvaires, à Medemblik, nous incite à croire que ces mesures s'avéreront inutiles, non pas qu'elles ne puissent être rendues efficaces, mais parce qu'elles sont trop coûteuses. Il sera

moins onéreux d'attendre simplement l'épidémie et de traiter les malades, que de vouloir l'empêcher par des mesures anti-larvaires qui coûteraient au moins un florin par habitant.

Si les conditions du paludisme aux Pays-Bas étaient différentes, si l'on devait s'attendre à une fréquence dépassant de beaucoup 20 %, s'il fallait traiter la tierce maligne, si l'assistance médicale dans les campagnes était insuffisante ou incertaine, nous n'aurions pas formulé cette opinion. Si, dans ce pays, le niveau des salaires était moins élevé, la surface des gîtes à traiter moins étendue, la zone de vol des anophèles plus limitée qu'elle ne l'est (1), alors il serait possible d'appliquer des mesures anti-larvaires. Mais dans l'état actuel des choses, leur application est entièrement impraticable. Nous ne désirons pas que cette opinion soit considérée comme un argument contre les mesures anti-larvaires en général, et nous tenons à souligner qu'elle ne s'applique qu'aux conditions spéciales existant dans ce pays.

Il serait inexact, en outre, d'affirmer que les mesures anti-larvaires sont désormais écartées. Ce n'est vrai que pour les mesures *temporaires* de ce genre. Le système moderne de récupération des terres, tel qu'il se développe, sous forme de polders combinés avec un lac d'eau douce dans la région du Zuyderzée, n'est pas autre chose qu'une campagne anti-larvaire, mais une campagne dirigée uniquement contre l'*atroparvus*.

V

Conclusions.

Si le delta du Rhin est devenu une région impaludée, c'est parce qu'on lui a donné une utilisation à laquelle la nature ne l'avait pas destiné. En créant des polders, l'homme à forcé la nature, rendant habitables, au moyen de procédés artificiels, des régions qui n'étaient pas destinées à l'être.

L'homme a dû payer le prix de cette violation des lois naturelles : le paludisme, inévitable conséquence de ses efforts. En effet, la formation de polders entraîne la création de gîtes pour les larves des anophèles (2), et, particulièrement dans ce delta, de gîtes contenant de l'eau saumâtre, c'est-à-dire favorables à l'éclosion de l'*A. maculipennis, var. atroparvus*.

(1) Swellengrebel, 1929 A.
(2) Id., 1926.

La récupération des terres dans le delta du Rhin et la colonisation des zones ainsi conquises ont engendré un ensemble de conditions insalubres qui ont été les causes de diverses maladies, y compris le paludisme. Celui-ci, toutefois, ne fut peut-être pas le plus grave (1); mais en raison de son type particulier de maladie fébrile, il a impressionné les auteurs contemporains davantage que les autres maladies des polders, et l'idée s'est ainsi créée que les Pays-Bas souffraient de fièvre des marais plus que tout autre pays d'Europe, sauf l'Italie ; c'est une idée que nous pouvons accepter, à condition qu'on ne traduise pas indistinctement « fièvre des marais » par « malaria ».

En outre, la récupération des terres par un système que nous venons de qualifier d'insalubre présente aussi des avantages sanitaires certains ; ces avantages ont profité non pas à la zone récupérée, mais à l' « hinterland ». Chaque polder nouveau a protégé son « hinterland » de l'infiltration d'eau de mer. Ainsi, les eaux de surface de l' « hinterland » ont perdu leur salinité et l'*A. maculipennis, var. messeæ,* a pu s'y établir.

Il est évident que l'assainissement de l' « hinterland » par la formation des polders n'est pas un système satisfaisant du point de vue sanitaire, car il faut toujours récupérer une nouvelle zone pour protéger l'ancienne, c'est-à-dire qu'on crée constamment de nouveaux gîtes d'*atroparvus* en supprimant ceux qui existaient auparavant.

La récupération des terres qui se poursuit actuellement dans la région du Zuyderzée représente un essai pour remédier à cet inconvénient en éliminant le paludisme de l' « hinterland », sans que les nouveaux polders de protection deviennent impaludés. Cette méthode a pour principe de base la création au centre des quatre polders d'un vaste réservoir, le lac de l'Yssel, constamment alimenté en eau douce par l'Yssel, et protégé de la mer par une digue s'étendant de la province de Hollande Nord à celle de la Frise.

Si cet essai réussit, la province de Hollande Nord, actuellement notre principal foyer de paludisme, sera débarrassée, la première, de ses eaux saumâtres et de sa faune d'*atroparvus*. La Frise, qui vient au second rang comme région impaludée, tirera, elle aussi, de grands avantages de l'importante révolution hydrographique qu'entraînera le nouveau système. Les foyers de paludisme des provinces de Groningue et de Zélande resteront seuls soustraits à l'influence de la récupération des terres dans le Zuyderzée. Mais,

(1) Honig et Swellengrebel, 1926.

étant donné le rôle peu important de ces foyers dans les Pays-Bas, on peut conclure qu'il est raisonnable d'espérer que les principaux d'entre eux disparaîtront grâce à des mesures visant à éliminer non pas toute la faune anophélienne, mais uniquement la fraction de cette faune qui, actuellement, est cause du paludisme. De ce point de vue, la récupération du Zuyderzée peut être considérée comme un exemple de lutte contre l'espèce vectrice « species sanitation ».

BIBLIOGRAPHIE

De Buck, Schoute et Swellengrebel : « Recherches sur l'anophélisme sans paludisme aux environs d'Amsterdam. » (*Riv. di Malariol.*, VI, n° 1, 1927, pp. 8-39.)

Id. : « Studien über Anophelismus ohne Malaria in der Umgebung Amsterdams. » (*Centralbl. f. Bakt., 1 Abt. Orig.*, CIX, n°s 5-6, 1928, pp. 251-284.)

Id. : « Zur Kenntnis des Anophelismus ohne Malaria in dem Küstengebiet der Niederlande. » (*Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg.*, XXXIII, n° 12, 1929, p. 619-631.)

Id. : « Racial differentiation of Anopheles maculipennis in the Netherlands. » (*Riv. di Malariol.*, IX, n° 2, 1930, pp. 97-110.)

Id. : « Further investigations on the racial differentiation of Anopheles maculipennis in the Netherlands and its bearing on malaria. » (*Ibid.*, XI, n° 2, 1932, pp. 137-156.)

La Face : « Sull'esistenza di razze diverse di Anopheles maculipennis. » (*Riv. di Malariol.*, X, n° 6, 1931, pp. 673-683.)

Grassi : Ancora sulle preferenze degli anofeli : conseguenze epidemiologiche. » (*Atti R. Accad. Naz. Lincei, Sci. Fis. Mat. e Nat.*, XXXI, 2e semestre, n° 12, 1922, pp. 535-540.)

Hackett, Martini et Missiroli : « The races of *A. maculipennis.* » (*Amer. Journ. of Hyg.*, XVI, n° 1, 1932, pp. 137-162.)

Van der Hoeven : « Uitbreken en verdwynen van malaria. » (*Nygh and v. Ditmar*, Rotterdam, 1924, 26 pages.)

Honig et Swellengrebel : « Bydrage tot de geschiedenis der malaria in Nederland. » (*Ned Tydschr. v. Geneesk.*, LXIX, 1st half 1925, n° 23, pp. 2538-2555 ; LXX, 2nd half 1926, n° 10, pp. 1104-1120, et n° 17, pp. 1864-1875 ; LXXIX, 1st half 1928, n° 1, pp. 38-47.)

James : « Some general results of a study of induced malaria in England. » (*Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, XXXIV, n° 5, 1931, pp. 477-538.)

Korteweg : « Klinische observaties over malaria in den winter van 1901-1902, » (*Herinneringbundel voor Prof. Rosenstein*, Leiden, E. Ydo, 1902, pp. 263-281.)

Id. : « Die epidemiologische Bedeutung der Neuinfektionen mit Malaria tertiana im Herbst. (*Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Krankh.*, CX, n° 4, 1929, pp. 724-731.)

Piebenga: « De malaria epidemieen in het geneeskundig desticht te Franeker. » (*Ned. Tydschr. v. Geneesk.*, LXXVI, n° 14, 1932, pp. 1564-1578.)

Roubaud : « Sur l'inaptitude du *Plasmodium præcox* à l'évolution hivernale chez l'*A. maculipennis*, et ses conséquences épidémiologiques pour l'Europe septentrionale. » (*C. R. Ac. Sciences de Paris*, CLXXXVI, n° 5, 1928, pp. 329-331.)

Id : « Recherches sur les variations trophiques et biologiques des peuplements de l'*A. maculipennis.* » (*Bull. Soc. Path. Exot.*, XXV, n° 7, 1932, pp. 755-762.)

Roubaud, Colas-Belcour et Gil Collado : « Etude du comportement sexuel

comme caractère génétique chez l'*A. maculipennis.* » (*Bull. Soc. Path. Exot.*, XXVI, n° 1, 1933, pp. 27-29.)

Sergent (Ed. et Et.) : « Observations sur les anophèles de la banlieue de Paris. » (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, XVI, n° 12, 1902, pp. 940-946.)

Id. : « Essai de campagne anti-paludique selon la méthode de Koch (lac de Grand-Lieu, 1903). » (*Ibid.*, XVIII, n° 2, 1904, pp. 49-63.)

Schüffner, Korteweg et Swellengrebel : « Experimental malaria with protracted incubation. » (*Proc Roy. Acad. of Science Amsterdam*, XXXII, n° 7, 1929, pp. 903-911.)

Swellengrebel : « Hibernation of *A. maculipennis* in the vicinity of Amsterdam (summary). » (*Tydschr. v. Vergelykende Geneesk.*, C. VII, n° 4, 1912 A, pp. 302-303.)

Id. : « Fréquence saisonnière des anophèles impaludés aux environs d'Amsterdam. » (*Bull. Soc. Path. Exot.*, XV, n° 2, 1922 B, pp. 116-119.)

Id. : « Tijdelijke en plaatselijke ophooping van *A. maculipennis* om Amsterdam. » (*Ned. Tydschr. v. Geneesk.*, LVIII, n° 4, 2e semestre 1922 C, pp. 350-359.)

Id. : « Nadere byzonderbeden over de herfst-en winter besmettingen met malariaparasieten van *A. maculipennis* om Amsterdam. » (*Ned. Tydschr. v. Geneesk.*, LXVIII, n° 6, 2e semestre 1924 A, pp. 750-763.)

Id. : « Malaria in the Kingdom of the Netherlands. » (*League of Nations, C. H. 196*, 1924 B, 72 pages.)

Id. : « Rapport provisoire. » (*Soc. d. Nations, C. H. Malaria*, n° 65, 1926, 5 pages.)

Id. : « Eine Vergleichung der Aenderungen welche die jährlichen Zahlen der Malariakranken und Anophelen in der Umgebung Amsterdams aufweisen. » (*Hamburg Univ. Abhandl. Auslandskunde*, XXVI, D. II, 1927, pp. 542-546.)

Id. : « On the influence of wind in the spread of *A. maculipennis.* » (*Americ. Journ. of Hyg.*, X, n° 2, 1929 A, pp. 419-434.)

Id. : « La dissociation des fonctions sexuelles et nutritives (dissociation gonotrophique) d'*Anopheles maculipennis* comme cause du paludisme dans les Pays-Bas. » (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, XLIII, n° 10, 1929, pp. 1370-1390.)

Swellengrebel, de Buck et Schoute : « On anophelism without malaria around Amsterdam. » (*Proc. Roy. Acad. of Science Amsterdam*, XXX, n° 1, 1927, pp. 61-68.)

Id. : « On anophelism without malaria in the vicinity of Amsterdam. » (*Proc. Roy. Acad. of Science Amsterdam*, XXXI, nos 4-5, 1928, pp. 531-539.)

Id. : « Een orienteerende analyse van de anophelesfauna onzer noordelyke provincieren. » (*Versl. and Meded. betr. Volksgezondh.*, Jaarg., n° 1, 1929 A, pp. 1-9.)

Id. : « On the food of adult Anopheles maculipennis in malarious and non-malarious regions. » (*Proc. Roy. Acad. of Science Amsterdam*, XXXII, n° 6, 1929 B, pp. 772-779.)

Swellengrebel et de Buck : « Plasmoquine prophylaxis in benign tertian malaria. » (*Proc. Roy. Acad. of Science Amsterdam*, XXXV, n° 6, 1932, pp. 911-914.)

Id. : « Les races hollandaises de l'*A. maculipennis* et leurs rapports avec les races italiennes. » (*Bull. Soc. Path. Exot.*, XXVI, n° 2, 1933, pp. 273-281.)

Thiel (van) : « Maxillenzahl und Flügellänge bei Anopheles maculipennis. » (*Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg.*, XXX, Beiheft n° 1, 1926, pp. 67-76.)

Id. : « La nourriture des larves d'*A. maculipennis* en rapport de l'existence de la variété *atroparvus.* » (*Bull. Soc. Path. Exot.*, nos 7, 8 et 9, 1927, pp. 551-574, 687-693, 797-807.)

Tillema : « Een analyse van *A. maculipennis* in verband met de verspreiding der malaria. » (*Bloemendaalsche Drukkery, Bloemendaal*, 1931, 56 pages.)

Vogel (de) : « Les anophèles de l'eau de mer. » (*Atti Soc. Stud. d. Malaria*, VIII, 1907, p. 896.)

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LE PALUDISME DES DELTAS (1)

Les deltas sont des régions côtières qui se sont formées à l'embouchure d'un fleuve déversant ses eaux limoneuses dans une mer peu profonde. De cette manière, il se forme peu à peu, à l'embouchure du fleuve, un dépôt limoneux produisant, dans le cours du temps, une étendue de terres plates qui s'élève au-dessus du niveau de la mer et qui est constamment renforcée par le limon que le fleuve (se divisant maintenant en de nombreux bras) continue à déposer à sa surface au moment des inondations annuelles.

Un delta est donc une superficie plate, composée généralement de terres fertiles, qui sont coupées par de nombreux bras du fleuve. Il est situé sur la côte maritime et peut être exposé à de fréquentes inondations, à la fois fluviales et maritimes, à la suite desquelles l'eau peut être saumâtre.

*
**

Au point de vue sanitaire, une région deltaïque de cette nature est toujours suspecte d'être impaludée. L'existence d'une grande étendue de terres marécageuses fait supposer qu'il existe des gîtes d'anophèles et un examen plus minutieux confirme souvent cette hypothèse.

Il se peut cependant que de telles régions deltaïques soient relativement saines. Le delta du Danube nous en fournit un exemple d'autant plus frappant que la vallée adjacente du Pruth est très impaludée. Le delta du Gange constitue un autre exemple, non moins frappant, étant donné que la partie orientale est parfaitement saine, alors que la partie occidentale est très impaludée, bien qu'elle soit beaucoup moins marécageuse. Le delta du Nil enfin nous fournit un troisième exemple.

(1) Le problème des deltas, mis à l'étude par la Commission du Paludisme de la Société des Nations, a fait l'objet de trois mémoires déjà publiés sur les deltas de l'Ebre, du Danube et du Rhin. Ces « considérations générales » ont été présentées par un « Comité des Deltas » composé des professeurs Cantacuzène, Ottolenghi, Pittaluga et Swellengrebel.

Toutefois, des deltas comme celui de l'Ebre et certaines parties du delta du Pô peuvent être impaludés. Et pour ce qui est du delta du Rhin, il nous suffira de rappeler l'ancien adage selon lequel, abstraction faite de l'Italie, la Hollande était le pays le plus infecté de fièvres des marais.

Il règne donc un certain mystère au sujet de ces deltas et c'est ce mystère que la Commission a désiré éclaircir.

*
**

Quelques deltas comptent une population très dense, par exemple la partie occidentale du delta du Gange, celui du Nil et celui du Rhin; dans d'autres la densité de la population est moyenne, par exemple dans les deltas de l'Ebre et du Pô; dans quelques-uns enfin, cette densité est très faible, comme par exemple dans le delta du Danube.

C'est une coïncidence très frappante que le delta du Danube soit exempt de paludisme et qu'il soit faiblement peuplé. Se peut-il qu'il existe un rapport entre ces deux phénomènes ? Les anophèles se sont-ils adaptés à un genre de vie indépendant de l'homme ou en ont-ils été toujours indépendants, depuis des temps immémoriaux ?

A cet égard, le delta du Danube nous a fourni une première indication au sujet de la méthode par laquelle il convenait d'étudier les régions deltaïques dans leur rapport avec le paludisme : cette méthode est celle de l'étude des anophèles sauvages et des anophèles en voie de domestication ou, plus généralement, celle de l'étude des diverses formes biologiques sous lesquelles peuvent apparaître les anophèles, même s'ils appartiennent à une même espèce.

*
**

C'est ainsi que l'on a constaté un fait très frappant à la suite de l'étude du *delta du Danube*; le zoophilisme marqué de tous les anophèles (à la fois de l'*A. maculipennis* et de *l'A. pseudopictus*). Ce fait par lui-même peut constituer une explication satisfaisante de la rareté du paludisme dans cette région. Mais ceux qui ont étudié cette dernière ont pris soin de signaler que d'autres facteurs peuvent intervenir, notamment l'état physiologique de la population humaine qui est excellent par suite de l'état très satisfaisant de la nutrition.

Pour ce qui est des anophèles, on n'est pas étonné de constater que le représentant du groupe *hyrcanus*, l'*A. pseudopictus*, n'est pas un vecteur dans cette région. L'*A. maculipennis* ne l'est toutefois pas non plus, ce qui est d'autant plus surprenant que la même espèce constitue un vecteur dangereux dans la vallée avoisinante du Pruth. Ceux qui ont étudié la région du Danube se sont donc demandé s'il n'existe pas éventuellement une différence de race entre les *maculipennis* du delta et ceux de la vallée du Pruth, question qui devra encore faire l'objet de nouvelles recherches.

*
**

L'idée qui s'impose pour ainsi dire à l'esprit après l'étude du delta du Danube, à savoir l'idée que dans les régions deltaïques faiblement peuplées, les anophèles doivent nécessairement être zoophiles, est démentie dans une certaine mesure par le fait que, dans quelques parties presque inhabitées du *delta du Pô*, les anophèles *(A. elutus)* attaquent volontiers l'homme. Il est vrai qu'il s'agit là d'une espèce différente, quoiqu'elle soit très proche de l'*A. maculipennis*. Néanmoins, cette observation démontre que le zoophilisme ne peut pas être dû entièrement au milieu ambiant. Cette considération tend à faire ressortir l'importance du problème mentionné à la fin du dernier paragraphe.

*
**

Le *delta de l'Ebre* présente un problème beaucoup plus compliqué avec ses rizières et l'immigration de main-d'œuvre étrangère.

Il existe néanmoins une ressemblance frappante entre les observations faites dans le delta du Danube et celles concernant la partie distale faiblement peuplée, du delta de l'Ebre. Dans cette dernière partie, 60 % des *A. maculipennis* appartiennent à la variété aux œufs « barrés » ; l'*A. m. maculipennis* se nourrit très peu de sang humain (6 % seulement des spécimens observés de cette variété en avaient absorbé). Dans la partie adjacente cultivée du delta, la variété la plus répandue est l'*A. maculipennis atroparvus*, qui est censé être anthropophile. Cette région peut être comparée à la vallée du Pruth, en Roumanie.

Il existe cependant une différence marquée entre les anophèles zoophiles du delta du Danube et ceux de la partie distale du delta de l'Ebre, en ce sens que les premiers sont très avides de sang aviaire (28 %), alors que les seconds le recherchent beaucoup moins (9 % ou moins). En outre, ceux qui ont étudié le delta de l'Ebre ont présenté des arguments qui les amènent à croire que toute la faune culicide de la région a été importée à une époque relativement récente, alors qu'elle est très ancienne dans le delta du Danube.

Pour revenir à l'anophèle zoophile de la partie distale du delta de l'Ebre, on peut ajouter que son caractère non domestiqué ressort de la dissociation existant entre sa recherche d'un abri et sa recherche de nourriture, et également de la grande distance qui sépare les lieux où il se nourrit de ses gîtes larvaires. Par conséquent, les « gîtes larvaires péri-domestiques » sont rares dans les endroits où cette race d'anophèle du delta de l'Ebre prédomine.

La grande différence entre les conditions régnant dans les deltas de l'Ebre et du Danube est que, dans le premier, l'homme a exercé une influence par son activité agricole en créant des gîtes pour les anophèles, sous la forme de rizières, en introduisant dans la région du matériel humain non immunisé et en réunissant de cette manière un certain nombre de facteurs favorables à la propagation rapide du paludisme.

*
**

Malgré sa population très dense, le delta du Rhin offre néanmoins certains points de ressemblance avec ceux dont on vient de parler, notamment avec le delta de l'Ebre, étant donné qu'une de ses parties est habitée par une race d'*A. maculipennis* qui transmet le paludisme et qu'une autre n'abrite qu'une espèce inoffensive.

Toutefois, la ressemblance s'arrête là. En effet, dans le delta du Rhin, c'est la partie distale qui est paludique, parce que l'anophèle vecteur est un véritable moustique de delta, se reproduisant de préférence dans les eaux saumâtres dont la salinité atteint jusqu'à 7000 milligrammes de chlore par litre. Cependant, ce ne sont pas des conditions purement naturelles qui lui permettent de se multiplier dans cette région en aussi grande quantité : c'est l'activité humaine. L'homme a eu recours, pour des nécessités

agricoles, au procédé du « poldering », transformant ainsi des lacs, des étangs et des marais inoffensifs, mais inutiles, en « polders » dangereux, mais fertiles. Partout où les « polders » contiennent (ou en sont venus avec le temps à contenir) de l'eau douce, ils ne sont pas (ou ils ne sont plus) dangereux. Et cela, non pas parce qu'ils ne constituent pas des gîtes favorables aux anophèles, mais parce que les anophèles qui s'y reproduisent ne transmettent pas le paludisme.

L'existence du paludisme dans le delta du Rhin est due aux fossés des « polders » qui contiennent de l'eau saumâtre. La récupération des terres du Zuyderzée, actuellement en cours, vise à supprimer ce facteur essentiel de l'existence du paludisme, en combinant la récupération des terres avec la formation d'un grand lac d'eau douce, grâce auquel les eaux superficielles des anciens et des nouveaux « polders » perdront rapidement leur salinité.

*
**

Le delta du Gange, qui a également une population très dense, présente de même certains points communs avec les deltas précédents. Bien que l'on ne puisse dire que l'anophèle transmetteur du paludisme, dans sa partie occidentale, soit un moustique de delta (il s'agit de l'*A. fuliginosus philippinensis* qui se reproduit dans l'eau douce), de véritables influences de delta se font néanmoins tout autant sentir ici que dans le delta du Rhin. Ce ne sont pas, toutefois, des influences naturelles, mais des influences modifiées par l'intervention de l'homme.

Pour se protéger contre le débordement des nombreux bras de fleuves qui traversent le delta, ainsi que pour d'autres raisons, l'homme a construit tout un réseau de digues. Il a, de cette manière, empêché efficacement les eaux limoneuses des fleuves d'inonder le pays et les nombreux gîtes pré-existants, en les rendant défavorables pour tout anophèle d'un niveau supérieur à l'*A. subpictus*. Partout où ces digues n'existent pas (partie orientale), il n'y a pas d'éclosion d'anophèles dangereux, jusqu'à une certaine période de la saison (novembre), trop avancée pour la transmission du paludisme. Mais dans les endroits où les digues existent, les mêmes espèces dangereuses d'anophèles se reproduisent vers la fin de l'été et au début de l'automne et provoquent un paludisme très grave. Bien que l'on ne sache pas si, parmi ces espèces dangereuses, celles qui éclosent en novembre sont diffé-

rentes de celles qui éclosent à la fin de l'été (s'il en était ainsi, la ressemblance avec les premiers deltas serait même plus frappante), le delta du Gange, comme ceux de l'Ebre et du Rhin, offre un exemple de l'influence de l'intervention de l'homme sur les conditions des deltas.

*
**

Nous aurions voulu ajouter quelques mots sur le *delta du Nil* qui est habité par une population très dense et que l'on dit cependant être peu atteint par le paludisme. Nous ne pouvons qu'espérer en l'avenir pour de nouveaux éclaircissements sur ce point.

A titre de conclusion générale, nous nous permettons de présenter les observations suivantes :

Comme toutes les régions basses imprégnées d'eau, qu'elles soient rapprochées ou éloignées de la mer, les deltas présentent des conditions particulièrement favorables au développement du paludisme. Il n'y a pas de raison péremptoire pour qu'un delta ne devienne pas immédiatement paludique dès que l'homme s'y établit. Les cas étudiés jusqu'ici montrent, toutefois, que cette condition n'est pas en elle-même nécessairement suffisante. La comparaison des deltas qui ont déjà été étudiés prouve que le paludisme augmente proportionnellement à la population.

Toutefois, cet accroissement de la population ne favorise pas seulement de façon directe la propagation du paludisme; il le favorise également de façon indirecte. Il oblige l'homme à une culture plus intensive du sol (rizières), à la récupération de nouvelles terres (polders), à la protection des terres déjà mises en culture (digues) et à l'introduction de main-d'œuvre saisonnière (venant souvent de régions non paludiques) pendant la moisson. Tous ces facteurs tendent à accentuer les conditions préexistantes favorables au paludisme.

Certaines formes de l'intervention humaine (rizières) pourraient ne pas paraître exercer une influence particulière sur les conditions des deltas. Il est, toutefois, possible que de nouvelles recherches montrent que les conditions des deltas ont des rapports avec le danger que présentent ces rizières particulières, contrairement à celles qui existent par exemple dans le voisinage de Valence. D'autres formes d'intervention humaine sont si manifestement liées aux conditions des deltas que le paludisme qui en est la conséquence mérite incontestablement le nom de « paludisme de delta ».

Ce résumé est trop bref pour rendre justice aux mérites des personnes qui ont collaboré à ce travail. Toutefois, nous espérons qu'il incitera à un examen plus attentif de leurs travaux personnels.

Pour terminer, nous croyons devoir indiquer que cette étude, entreprise dans des parties du monde très éloignées les unes des autres, a donné des résultats remarquablement homogènes, qui présentent une grande importance pour le problème du paludisme dans les deltas et pour la malariologie en général.

Néanmoins, ces résultats préliminaires, loin de nous satisfaire, font ressortir, au contraire, la nécessité d'études continues dans ce domaine; aussi espérons-nous que ces études seront poursuivies et étendues à d'autres deltas encore inexplorés.

TABLE DES MATIÈRES

(TOME V. - 1932)

Le paludisme dans les « deltas » (Etudes sur certaines conditions naturelles et expérimentales de l'Anophélisme dans le delta de l'Ebre, 1926-1930), par G. Pittaluga, Pereperez, Gutierrez Lara, Bote, Zozaya, Cartañá, Torrademé et Gil Collado 5

Etudes sur le paludisme dans le delta du Danube (I. Anophélisme sans paludisme), par G. Zotta 133

Contribution à l'étude du traitement du paludisme, par M. Ciuca, J. Balteanu, L. Ballif, G. Irimesco, E. Alexa, N. Constantinesco, J. Jancou, C. Agapi, M. Vieru 177

Recherches comparatives sur l'action thérapeutique de la quinoplasmine, du quiniostovarsol et de la quinine sulfurique dans le paludisme spontané, par Al. Slatineanu, I. Balteanu et I. Alexa. 209

Composition chimique et physico-chimique du liquide cavitaire chez les crustacés décapodes (Physiologie de la calcification), par Aristie Damboviceanu 239

Sur une épidémie de fièvre exanthématique : fièvre boutonneuse ou fièvre escharo-nodulaire (observée à Constantza, Roumanie) (Premier mémoire), par D. Combiesco 311

Sur quelques propriétés physico-chimiques des hématies humaines, l'hématie mûriforme, par Alfred Teitel-Bernard 389

Recherches sur le type Bielschowsky de l'idiotie amaurotique, avec réflexions sur le mécanisme biochimique de cette maladie, par G. Marinesco 411

Recherches histopathologiques sur l'hypertrophie des petites lèvres, par Marthe Trancu-Rainer 441

Etude sur les altérations des cellules ganglionnaires de la moelle épinière dans l'inanition et dans quelques avitaminoses expérimentales, par J. Nicolau 463

Action de la toxine diphtérique et de l'anatoxine diphtérique sur certaines réactions d'immunité. (Anticorps cholériques et hémolysines), par Georges Magheru et Alice Magheru 483

Diagnostic de l'infection charbonneuse des peaux brutes par la séroréaction et la méthode bactériologique (Valeur diagnostique de ces deux méthodes du point de vue de la police sanitaire), par Dumitru C. Russu 505

Modifications biologiques des tissus épithéliaux cultivés *in vitro*. Deuxième loi de Carrel. Loi de Champy. Cataplasie épithéliale de culture, par E.-C. Craciun 525

Contribution à l'étude des paralysies diphtériques (avec un cas anatomo-clinique). Aggravation de ces paralysies par la maladie sérique, par A. Stroé, State Draganesco et St. Chiser 543

Contribution à l'étude histo-pathogénique de l'ulcère chronique gastro-duodénal (Cruveilhier), par Constantin Bonciu 561

Les mécanismes sécrétoires dans les trophocytes des larves des Chironomides à hémoglobine, par V. Juga 579

Le paludisme dans les deltas (Etudes sur le paludisme dans le delta du Rhin), par N.-H. Swellengrebel 643

TABLE ALPHABÉTIQUE PAR NOMS D'AUTEURS

Agapi (C.)	Voir Ciuca (M.).	
Alexa (E.)	Voir Ciuca (M.).	
Alexa (I.)	Voir Slatineanu (A.).	
Ballif (L.)	Voir Ciuca (M.).	
Balteanu (I.)	Voir Ciuca (M.) et Slatineanu (A).	
Bonciu (C.)	Contribution à l'étude histo-pathogénique de l'ulcère chronique gastro-duodénal (Cruveilhier)	561
Bote	Voir Pittaluga (G.).	
Cartana	Voir Pittaluga (G.).	
Chiser (St.)	Voir Stroé (A.).	
Ciuca (M.), Balteanu (I.), Ballif (L.), Irimesco (G.), Alexa (E.), Constantinesco (N.), Jancou (J.), Agapi (C.), Vieru (M.)	Contribution à l'étude du traitement du paludisme	177
Collado (G.)	Voir Pittaluga (G.).	
Combiesco (D.)	Sur une épidémie de fièvre exanthématique : fièvre boutonneuse ou fièvre escharo-nodulaire (observée à Constantza, Roumanie) (Premier mémoire)	311
Constantinesco (N.)	Voir Ciuca (M.).	
Craciun (E.-C.)	Modifications biologiques des tissus épithéliaux cultivés *in vitro*. Deuxième loi de Carrel. Loi de Champy, Cataplasie épithéliale de culture	525
Damboviceanu (A.)	Composition chimique et physico-chimique du liquide cavitaire chez les crustacés décapodes (Physiologie de la calcification)	239
Irimesco (G.)	Voir Ciuca (M.).	
Jancou (J.)	Voir Ciuca (M.).	
Juga (V.)	Les mécanismes sécrétoires dans les trophocytes des larves des Chironomides à hémoglobine	579
Lara (G.)	Voir Pittaluga (G.).	
Magheru (A.)	Voir Magheru (G.)	
Magheru (G.) et Magheru (A.).	Action de la toxine diphtérique et de l'anatoxine diphtérique sur certaines réactions d'immunité (Anticorps cholériques et hémolysines)	483

Marinesco (G.)	Recherches sur le type Bielschowsky de l'idiotie amaurotique, avec réflexions sur le mécanisme biochimique de cette maladie	411
Nicolau (J.)	Etude sur les altérations des cellules ganglionnaires de la moelle épinière dans l'inanition et dans quelques avitaminoses expérimentales	463
Pereperez	Voir Pittaluga (G.).	
Pittaluga (G.), Pereperez, Lara (G.), Bote, Zozaya, Cartana, Torrademe, Collado (G.)	Le paludisme dans les « deltas » (Etudes sur certaines conditions naturelles et expérimentales de l'Anophélisme dans le delta de l'Ebre, 1926-1930)	5
Russu (D.-C.)	Diagnostic de l'infection charbonneuse des peaux brutes par la séro-réaction et la méthode bactériologique (Valeur diagnostique de ces deux méthodes du point de vue de la police sanitaire)	505
Slatineanu (A.), Balteanu (I.), Alexa (I.)	Recherches comparatives sur l'action thérapeutique de la quinoplasmine, du quiniostovarsol et de la quinine sulfurique dans le paludisme spontané	209
State Draganesco	Voir Stroé (A.).	
Stroé (A.), State Draganesco et Chiser (St.)	Contribution à l'étude des paralysies diphtériques (avec un cas anatomo-clinique). Aggravation de ces paralysies par la maladie sérique.	543
Swellengrebel (N.-H.)	Le paludisme dans les deltas. Etudes sur le paludisme dans le delta du Rhin	643
Teitel-Bernard (A.)	Sur quelques propriétés physico-chimiques des hématies humaines, l'hématie mûriforme	389
Torrademe	Voir Pittaluga (G.).	
Trancu-Rainer (M.)	Recherches histopathologiques sur l'hypertrophie des petites lèvres.	441
Vieru (M.)	Voir Ciuca (M.).	
Zotta (G.)	Etudes sur le paludisme dans le delta du Danube (I. Anophélisme sans paludisme)	133
Zozaya	Voir Pittaluga (G.).	

Le Gérant : J. Caroujat. NIORT. — IMP. TH. MARTIN

IMP. INST. ENT.
— LIBRARY —
20 FEB 1936
SERIAL
SEPARATE